

平成18年度  
医療機器開発ガイドライン策定事業

平成18年度戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

体内埋め込み型能動型機器  
開発WG報告書

医療機器評価指標ガイドライン  
体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)  
開発WG報告書

平成19年3月

独立行政法人  
産業技術総合研究所

平成19年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

## 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発WG委員名簿

平成18年度開発WGの体制構築にあたっては、昨年度に引き続き産業技術総合研究所より、日本胸部外科学会及び日本人工臓器学会に依頼して、開発WG委員を推挙していただき、METIS推薦の開発企業を加えて委員体制を構築した。

委員

(敬称略、五十音順)

阿部 裕輔	東京大学大学院 医学系研究科 助教授 日本人工臓器学会推薦
片倉 健男	テルモ(株) 研究開発センター 主席推進役 METIS 推薦
許 俊鋭 (座長)	埼玉医科大学 心臓血管外科 教授 日本胸部外科学会推薦
高谷 節雄	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授 日本人工臓器学会推薦
巽 英介	国立循環器病センター 研究所先進医工学センター 研究評価室室長、 日本人工臓器学会推薦
田林 暁一	東北大学大学院 医学研究科 教授 日本胸部外科学会推薦
得能 敏正	(株) サンメディカル技術研究所 顧問 METIS 推薦
増澤 徹	茨城大学工学部 教授 日本人工臓器学会推薦

開発WG事務局

山根 隆志 (独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 主幹研究員



## 目 次

1. 当該技術分野の概要と事業の意義	1
1.1 技術概要とガイドラインの意義	1
1.2 概念説明	2
2. 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007	3
ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足	8
ANNEX B 耐久性試験への補足	9
ANNEX C 自宅復帰に関する補足	10
3. ガイドライン検討過程	11
3.1 耐久性評価【継続検討課題】	11
3.1.1 耐久性試験条件に関する委員意見と海外事例	11
3.1.2 耐久性試験に関するまとめ	12
3.2 人工心臓による自宅復帰【新規検討課題】	13
3.2.1 自宅復帰に関する国内アンケート結果	13
3.2.2 米国視察からの抽出項目	22
3.2.3 欧州情報からの抽出項目	24
3.2.4 臨床試験プログラムからの抽出項目（遠心ポンプ）	26
3.2.5 臨床試験プログラムからの抽出項目（拍動ポンプ）	28
3.2.6 自宅復帰に関する抽出項目のまとめ	29
3.3 完全置換型人工心臓（TAH）【新規検討課題】	30
3.3.1 TAHの成り立ちと現在の臨床応用の状況	30
3.3.2 人工心臓審査指針に関連する資料調査によるTAHの取扱いの国際動向のまとめ	31
3.3.3 TAHの取扱いに関するまとめ	35
4. 総括と今後の課題	37
5. 文 献	38

### 参考資料

A1. 開発WG会議議事概要	41
A2. 自宅復帰に関する調査結果	42
A2.1 米国での在宅治療に関する視察報告	42
A2.1.1 コロンビア大学・ニューヨークプレスビテリアン病院	42
A2.1.2 アラバマ大学病院	46
A2.1.3 ピッツバーグ大学メディカルセンター・プレスビテリアン病院	49
A2.1.4 米国3施設視察まとめ	51

A2.2	欧州での在宅治療に関する調査報告	52
A2.2.1	North Rhine-Westphalia Ruhr University of Bochum	52
A2.2.2	University of Viennaにおける在宅治療経験	54
A2.2.3	Bad Oeynhausen 心臓センターにおける LVAD 退院プログラム	55
A2.3	国内アンケート	58
A2.3.1	在宅治療アンケート調査票	58
A2.3.2	在宅治療アンケート集計結果	65
A2.4	臨床試験プログラム	69
A2.4.1	在宅治療プログラム概要（遠心ポンプ）	69
A2.4.2	在宅治療プログラム概要（拍動ポンプ）	78
A3.	耐久性試験法に関する実証試験結果	98
A3.1	補助人工心臓の耐久性試験回路の例（磁気浮上遠心ポンプ）	98
A3.2	補助人工心臓耐久性試験法の実証試験結果（1点支持遠心ポンプ）	101
A3.3	補助人工心臓の耐久性試験法ノウハウ（遠心ポンプ）	103
A3.4	完全置換型人工心臓の耐久性試験データ取得例（油圧拍動ポンプ）	105
A4.	文献資料	107
1)	NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)	
2)	ASAIO-STS : Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation (1998)	
3)	同邦訳	

## 1. 当該技術分野の概要と事業の意義

### 1.1 技術概要とガイドラインの意義

重症心不全治療にとって心臓移植と人工心臓治療は車の両輪と言われてきた。しかし、近年ドナー心の提供は減少傾向にあり世界的に見てドナー心不足は著しい。一方この10年間、人工心臓は軸流ポンプや遠心ポンプなどの定常流ポンプによる埋込み型補助人工心臓や完全埋込み完全置換型人工心臓などの開発が急速に進み、臨床導入が促進されるとともに心臓移植へのブリッジ治療からより幅広い臨床応用が検討されてきた。我が国でも複数の遠心式埋込み型補助人工心臓が開発され、国内外で臨床試験が進められ極めて優れた初期臨床成績を挙げている。

本ガイドラインはこうした次世代型の人工心臓の開発・臨床導入促進のために、マーケット開発や新しい臨床適応である、社会復帰に向けた長期人工心臓治療（Destination Therapy）の我が国への臨床導入をも視野に入れた総合的な開発・審査のガイドラインとなるよう検討を加えた。

平成17年度は、世界的に臨床応用が進みつつある左心補助人工心臓に関する非臨床試験のうち、物理化学的特性評価、生物学的安全性評価、信頼性評価についての検討を行った。特に、信頼性評価（耐久性試験）の試験数に対して統計学根拠を導入し、試験期間は臨床目的との整合性を図った。in vivo評価（動物実験）についても試験数と試験期間について、FDA, NIH, ASAIO, AAMI, ISOなどとの国際的整合性も勘案して検討を行った。

平成18年度は、まず未抽出の次世代型補助人工心臓に関する開発ガイドライン検討項目として、①埋め込み型人工心臓として、既に我が国でも退院患者が出ているが在宅プログラムについてのコンセンサスがなない、②人工心臓評価の国際動向として米国で専門委員会が設置されるなど、耐久性試験の重要度が増しており細部の検討も必要、③完全置換型人工心臓をも含めた総合的な開発ガイドラインはできていない、などの問題点を抽出した。これらの抽出項目に対して海外視察をも含めて、

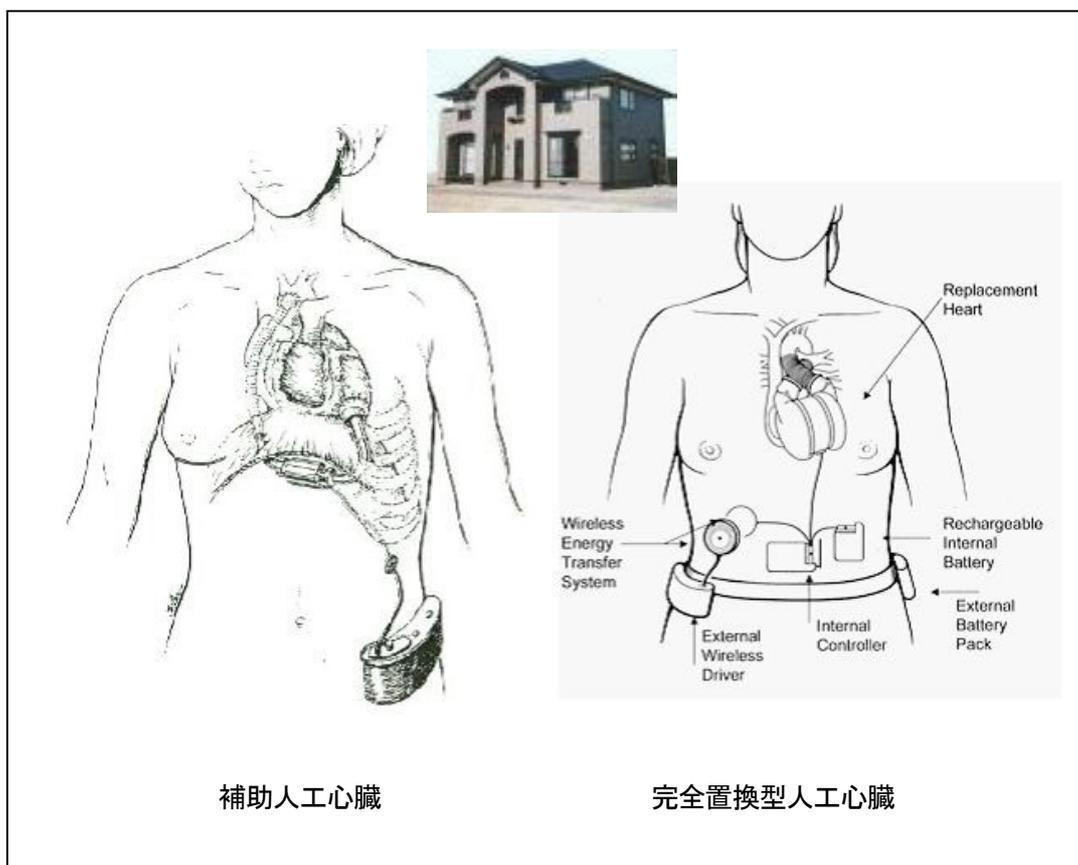
①海外動向調査と国内アンケート調査に基づく在宅治療システム開発に関するガイドライン、

②実証試験に基づく耐久性評価に関するガイドライン、

③完全置換型人工心臓(TAH)、及び補助型人工心臓(VAD)の非臨床ガイドライン

の検討を行った。平成17年度ガイドラインでは、開発WGでは非臨床試験ガイドラインを担当した。しかし、平成18年度開発ガイドラインでは、デバイスを装着した状態での在宅治療、さらには社会復帰をめざす次世代型人工心臓の普及には、単にデバイスの開発のみではなく、在宅治療をサポートする人的資源開発並びに社会基盤整備も必要と考えられるため、当該機器を用いた在宅治療に関係する臨床的課題全体を総合的に取り扱うようにした。それ故、在宅治療の臨床に関係した部分では、審査ガイドラインとの関係も勘案しながら検討を進めた。

## 1.2 概念説明



人工心臓の適用方法を整理すると、上図のように

1. 生体心臓を残して装着するものは、補助人工心臓 (VAD: Ventricular Assist Device) と呼ばれ、左心補助 (LVAD)、右心補助 (RVAD)、両心補助 (BVAD ないし BiVAD) に分かれる。
2. 生体心臓を切除して装着するものは、完全置換型人工心臓 (TAH: Total Artificial Heart) と呼ばれる。

また、人工心臓の使用目的を整理すると

1. ブリッジ治療
  - ・ 心臓移植までのつなぎ (Bridge to Transplantation: BTT)
  - ・ 長期人工心臓までのつなぎ (Bridge to Bridge)
  - ・ 薬物治療など別の治療までのつなぎ (Bridge to Therapy)
2. 社会復帰に向けた長期人工心臓治療 (Destination Therapy: DT)
  - ・ 在宅治療は病院外での使用であり、この一部にあたる。

など色々な概念がある。

なお、当該分野の概要を知る上で役に立つ、心疾患の臨床統計、人工心臓の臨床統計、及び人工心臓の技術動向については、平成 17 年度開発 WG 報告書に、詳細が記述されているので参照されたい。

## 2. 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007

### （1）意図する使用目的

- 1) 個別の機器について標記を記述する。総論としては本体が完全に体内に埋め込まれた、拍動流型あるいは連続流型の人工心臓を対象とし、心臓移植ないし回復までのブリッジ使用、あるいは半永久的使用が考慮される数年以上の長期使用に耐えるものを対象とする。ここにいう人工心臓とは、心臓を残存させる片心補助人工心臓及び両心補助人工心臓、心臓を切除する完全置換型人工心臓のすべてを指す。
- 2) 機器の動作原理、設計根拠、システム構成を記述すること。解剖学的適合性、機器停止リスクの回避などについて考慮した点があれば含めること。

### （2）想定する使用環境及び人的要因

- 1) 自動車などの乗り物の振動、転倒による機械的な衝撃、運動に伴う回転などによって機器に不具合を生じないこと。
- 2) 航空機などの気圧の変化、環境の温湿度変化によって機器に不具合を生じないこと。
- 3) 放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと。（本件は医学的処置に起因する変化からの能動埋込医療機器の保護として記述しても良い。）
- 4) 通常のヒトの体位や体動により、機器及び体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 5) 埋込医療機器及びドライライン等がヒトの体型に合致していて、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと。
- 6) ポンプ及び駆動装置の騒音及び振動が受忍限界内であること。
- 7) 体外携帯のコントローラが、負担無く持ち運べる大きさ及び重量であること。
- 8) バッテリー交換の操作が簡便であること。
- 9) ドライライン等がある場合には、その接続に誤操作が生じない機構であること。
- 10) アラーム（緊急時対応）：人工心臓をそのままの状態で放置した場合に、著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合に、アラームで警告する機能を備えること。アラームは不具合の種類、内容を明確に表示し、それに対する最も適切な対応方法がマニュアルに記載されていること。ただし、患者がパニックにならないよう、処置できる者が到着するまでの安全性を確保すること。
- 11) その他、アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

### （3）ポンプ流体性能

- 1) 連続流ポンプ性能について ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests – Precision grade に準じる。
- 2) 拍動流ポンプ性能について ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions – Determination of steady-state performance に準じる。
- 3) 付帯事項（数値流体解析と可視化実験）：患者の日常使用状態ばかりでなく、動物や患者で試験できな

い状態に対する、血液適合性評価やキャビテーション評価などを目的として、数値流体解析または流れ可視化実験を用いて血流パターンの検討を行うことができる。

#### (4) 発熱特性

ISO 14708-1 では、埋め込み能動型機器が体内に埋め込まれた状態において、通常運転及び1カ所の故障が発生した状態で、機器の表面温度は体温（37℃）から温度上昇 2℃以内とされているが、人工心臓においては以下の通りとする。

- 1) 人工心臓が埋め込まれた状態において、発熱が周囲組織に障害を及ぼさないこと。特に埋め込まれた部位における隣接組織への影響を考慮し、機器表面でのホットスポットによる局所的な組織傷害が発生しないこと。

#### (5) 電氣的安全性

埋め込み能動型機器、及び医用電気機器の電氣的安全性規格を遵守すること。

- ・ ISO 14708-1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
- ・ IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance

に準じる。

#### (6) 電磁環境両立性 (EMC: emissions & immunity)

機器が受ける障害と与える障害、及びその試験条件に関して定める。

- ・ IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard
- ・ IEC CISPR-11 (ed. 3.1): Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment – Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement

に準じる。

#### (7) 機器制御・モニタ

本項目は「リスク分析」として記述されていてもよい。

- 1) それぞれの機器で想定した流量を安定に維持でき、それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行えること。
- 2) 機器が安全限界に至る前に、機械的ストップないし電氣的リミッタにより動作範囲を限定できる機構を有すること。
- 3) 機器モニタには、消費電力、電池残量、血流量、脈拍、体温等のうちから必要と思われる計測項目が表示されていること。

#### (8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心房カフ

- 1) 流入出コンデュイットは、ISO 7198 (Cardiovascular implants. Tubular vascular prostheses)に

従った評価がなされること。

- 2) 流入コンデュイット・流入側人工血管・心房カフは、吸引に伴う陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。
- 3) 血液ポンプとの接合部は、引張力、ねじれ、振動、折れ曲がり、シールの維持等の特性についての評価がなされること。
- 4) 接続面は、合併症を起し得る血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。
- 5) 装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され、最終形態の装置を用いて評価されること。ただし人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で、ISO 5840 (Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses)に従って評価し、その妥当性を示すこと。

#### (9) 素材安全性

医療機器の生物学的評価については ISO 10993-1 (JIS T 0993) に規定されており、人工心臓は、血液接触の体内埋め込み機器と分類されている。したがって、この ISO に準拠すると、下記試験項目を行うことが必要とされる。

##### 1) 検討すべき主要評価試験

- ・ 細胞毒性
- ・ 感作性
- ・ 刺激性または皮内反応
- ・ 全身（急性）毒性
- ・ 亜急性及び亜慢性毒性
- ・ 遺伝毒性
- ・ 埋植
- ・ 血液適合性

##### 2) 検討すべき補足的評価試験

- ・ 慢性毒性
- ・ 発がん性

3) 既に埋め込み材料として使用実績のある材料、あるいは埋め込み材料としての ISO, JIS 等の規格における生物学的安全性試験を満たしている材料については、実績のある試験項目について省略することが可能である。

#### (10) 生体適合性

- ・ 生体適合性評価については、ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing に準じる。
- ・ 特に、血液適合性評価については ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood に準じる。
- ・ 特に、溶血特性評価については ASTM F1841-97, Standard practice for assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps に準じる。

(1 1) 動物実験

- 1) システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコール、生データ、観察記録、及び結果の解釈・考案を記載すること。
- 2) 装置に起因すると考えられる高度の血栓塞栓症があってはならない。「高度の」とは、動物の生命を脅かしたり状態悪化を引き起こすような事象を含むものと定義される。高度の血栓塞栓症は、通常の臨床及び検査所見において、上で定義されたような臨床的に許容不可能なレベルの腎又は肝機能障害を引き起こすこと、鎮痛剤投与や他の鎮痛処置によっても制御できない痛み、動物の状態を悪化させ介助を必要とするような体動不能、などによって確認される。
- 3) 国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の数量及び期間は特に指定しない。ただし使用目的に応じて、6頭 60 日以上ないし 8 頭 90 日以上動物実験を行い、これをもって臨床試験に移行しても良いという十分な根拠を示せることが望ましい。

(1 2) 信頼性 (耐久性試験)

- 1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。いかなる患者を対象にするかは、申請者が使用目的に述べた条件による。全てのイベントを記録し報告することが基本である。イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを事前に決めておく必要がある。
- 2) システムの信頼性は、申請者が決めた仕様 (期間、環境) において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な試験台数を設定する。
- 3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で 6 ヶ月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で 6 ヶ月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2 年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- 4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

・ (参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許さない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許した場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許した場合	80%	80%	21 台

- ・(参考) 異なる confidence level での試験台数

推奨者	Reliability	Confidence level	試験台数(1台故障可)
ASAIO-STIS	80%	60%	9台
検討案	80%	70%	11台
検討案	80%	80%	14台
検討案	80%	90%	18台

### (13) 臨床評価

臨床評価プロトコールは ISO 14155-1, ISO 14155-2 に準じ、体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン 2007、及び国際ハーモナイゼーション・タスクフォース GHF SG5 (PD) N1R7 及び N2R7 を指針とする。

## ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足

- 1) 本ガイドラインでは補助人工心臓（VAD: Ventricular Assist System）と完全置換型人工心臓（TAH: Total Artificial Heart）の両者を取り扱うこととした。
- 2) 適用目的が共通している限り、VAD と TAH を区別する必要はなく、共通する一般原則について指針を示した。ただし、個々の機器の特徴に合わせた評価は、別途行わなければならない。
- 3) ガイドラインに特記していないが、評価基準設定に影響する VAD と TAH の差異としては、以下のような項目がある。
  - 3-1 心房カフは、TAH 特有の構成部品である。逆に、VAD の場合は、送脱血コンデュイット、心尖カフ、脱血管チップなどが特有の構成部品といえる。
  - 3-2 VAD は BTT、BTR、DT 全てへの使用機会があるが、TAH には BTR への使用可能性はない。
  - 3-3 TAH 及び BVAD では、左右流量バランスが重要であり、それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行える必要がある。
  - 3-4 解剖学的適合性は、VAD 及び TAH とともに必要であるが、TAH ではより厳しく問われるであろう。これについては、「意図する使用目的」に含めて記述しても良い。
  - 3-5 機器停止に対する対策は、VAD 及び TAH とともに必要であるが、TAH ではより厳しく問われるであろう。「意図する使用目的」に含めて記述しても良い。

## ANNEX B 耐久性試験への補足

### 1. 耐久性試験にいう「生理学的条件や生活パターン」とは

- 1) 流体には生理食塩水 (0.9wt% NaCl) またはグリセリン食塩水溶液 (粘度調整) を用いる。その他の流体を使用する場合は説明を加える。なお、センサには試験期間に対応できるものが必要。蒸発に対しては蒸留水添加で補う。
- 2) 温度はデバイス内外とも、摂氏 37 度±3 度に維持する。
- 3) 拍動流の設定方法：申請者が機器の使用目的で述べた心機能条件に合わせ、不全心をどのように設定したかを圧力波形・流量波形等で示す。申請者によって無拍動流での設定もありえるが、説明を加える。
- 4) 流量設定：申請者により生活パターンを、流量変化 (弁開閉) として盛り込むことができる。

### 2. 耐久性試験にいう「イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを事前に決めておく」ことの例は

耐久性試験システムは、被験デバイス、流体回路、センサ・記録系からなると考えると、

- 1) 被験デバイス自身のイベント：原則的に試験を停止して詳細検査。
- 2) 被験デバイスの電流異常・停電：上記のうち製造過程によらない原因明瞭な電源遮断 (停電、落雷、操作ミス) は、ロスタイム記録を残した上で修理して続行。また、被験デバイスの摩耗等の原因で当然予想される電流増加については試験続行。
- 3) 流体回路・拍動機構のイベント：水漏れ等が生じた場合、出来る限りデバイス動作を維持したまま修理して試験続行。デバイスを停止させた場合は、ロスタイムを記録して再開。回路流体の再調整、洗浄の場合もこれに含まれる。
- 4) センサ・記録系のイベント：出来る限り修理して、あるいはバックアップに切り替えて、試験続行。

## ANNEX C 自宅復帰に関する補足

次世代型の人工心臓では、病院外で良好な QOL（療養生活の質）を保つことが望まれる。そのためには、臨床試験を行う人工心臓に応じた自宅復帰プログラムが必須となる。これまでの補助人工心臓装着例における自宅復帰プログラムに関して国内アンケート調査を行ったが、その結果も踏まえ、下記の要件を含む自宅復帰プログラムを作成することを推奨する。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者及び介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者及び病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防署等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者及び機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

### 3. ガイドライン検討過程

#### 3.1 耐久性評価【継続検討課題】

##### 3.1.1 耐久性試験条件に関する委員意見と海外事例

委員	流体温度	ポンプ周辺温度	使用流体	拍動発生機構	モック回路	試験装置耐久性	装着形状	故障対応
1		液体に浸漬すべき。	グリセリン溶液は腐る、シリコン油はあと処理が大変。0.9%食塩水で行えればベターで、粘性の違いは、回転数か流量で負荷調整する。	dp/dt 実現の観点からカム・シャフト機構とすべき。	コンプライアンス室の水柱は高くないほうが良い。			
2	温度はストレス要因としては重要な因子なので、液体温度は37°Cとすべき。	同じく37°Cとすべき(ケーブル系などが未完成品の試験は意味が無い。ケーブル部分での発熱も含めた評価にすべき)。	生食でも良いが回転数で負荷調整する。但し、回転数調整で有利に働く点が無いかを考慮して設定。(例えば、動圧浮上式では、高回転は動圧に有利。グリセリンを加える方法も検討。)			耐久性は大丈夫か		
3	機械的耐久性・材料的耐久性(含腐食進行度)の両者を考えて、やはり37°C前後の調温は必要。		機構の観点から粘度を模擬するか(グリセリンなど)、材質・腐食の観点から電解質液を使うか(生食)、に分かれる。(ISO14708では前者、ASAI0-ST5では後者)					
4	(現状室温)	(現状室温)	純水を用いているが、負荷調整する。	カム・シャフト機構		13ヶ月以上の耐久性実績がある		
5	液温は37°C前後にするべきでしょう。	本耐久性試験の位置づけに依る。生体の中における動作を模擬して実証するのならば液体に浸漬すべき。	生理食塩水で良いのでは？実験の再現性を考えるべきである。	何らかの拍動機構があれば良い。		拍動機構の耐久性が心配。		
6	回路温度は37°Cで試験すべき。	ポンプ周辺も37°C、しかも、植込み部分はすべて37°Cの生食に浸漬すべき。	原則として生食で試験可能。純水は受け入れられない。グリセリン水溶液でのポンプ電流に合せて、生食で試験。		ポンプ停止、水漏れ等が発生した時に、心房に相当するリザーバーが溢れる心配はないか？	ダイアフラム駆動機構を使用される軸受の耐久性が懸念される。	ポンプの取り付け方向を、実際に合わせるべき。InflowとOutflowのConduitは、臨床で使用するものと同形状(径と長さ)を使用すべき。	FDAからはポンプの一次停止でも検出・記録するよう指示。水漏れがあった場合、直ぐにシステムとポンプを自動停止し、カラ運転しない。
7	粘性を一定に保つため温度一定。	(未完成品は空気中試験でも容認。)	接触駆動ポンプ及び磁気浮上ポンプでは生理食塩水。動圧浮上ポンプではシリコン油か。	拍動流量幅の比較のためには円板・リンク機構。			(今回は試験法検討につき、未完成品も対象として容認。)	
海外事例								
ASAI0-ST5	37±3°C	37±3°C	生理食塩水(0.9%NaCl)	記述なし				全ての故障を記録報告すること。修理せずに続行する場合を事前に決めておく。
ISO14708-6ドラフト	温度調整(35-40°C)	温度調整(35-40°C)	生理食塩水(0.9%NaCl)、例:pH調整(7.15-7.50)、粘度(3.5±0.3mPas)、流量(2.5-8.0L/min)	拍動モック回路を使用すること。使用しない場合は要説明。				故障モードの同定に基づくリスク解析を行う。流量は故障解析のため連続計測する。故障レベルに応じた対応を決めておくこと。

### 3.1.2 耐久性試験に関するまとめ

#### 1. 耐久性試験の基本方針

リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。いかなる患者を対象にするかは、申請者が使用目的に述べた条件による。全てのイベントを記録し報告することが基本である。イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを（下記3.のように）事前に決めておく。

#### 2. 耐久性試験で設定する環境条件

ガイドラインにいう生体の条件（生理学的条件、生活パターン）とは

- 1) 流体には生理食塩水（0.9wt%NaCl）またはグリセリン食塩水溶液（粘度調整）を用いる。その他の流体を使用する場合は説明を加える。  
注. センサは試験期間に対応できるものが必要。蒸発に対しては蒸留水添加で補う。
- 2) 温度はデバイス内外とも、摂氏 37 度±3 度に維持する。
- 3) 拍動流の設定方法：申請者が機器の使用目的で述べた心機能条件に合わせ、不全心をどのように設定したかを圧力波形・流量波形等で示す。申請者によって無拍動流の設定もありえるが、説明を加える。
- 4) 流量設定：申請者により生活パターンを、流量変化（弁開閉）として盛り込むことができる。

#### 3. イベント発生時の対応（例）

耐久性試験システムは、被験デバイス、流体回路、センサ・記録系からなる。

- 1) 被験デバイス自身のイベント：原則的に試験を停止して詳細検査。
- 2) 被験デバイスの電流異常・停電：上記のうち製造過程によらない原因明瞭な電源遮断（停電、落雷、操作ミス）は、ロスタイム記録を残した上で修理して続行。また、被験デバイスの摩耗等の原因で当然予想される電流増加については試験続行。
- 3) 流体回路・拍動機構のイベント：水漏れ等が生じた場合、出来る限りデバイス動作を維持したまま修理して試験続行。デバイスを停止させた場合は、ロスタイムを記録して再開。回路流体の再調整、洗浄の場合もこれに含まれる。
- 4) センサ・記録系のイベント：出来る限り修理して、あるいはバックアップに切り替えて、試験続行。

### 3.2 人工心臓による自宅復帰【新規検討課題】

#### 3.2.1 自宅復帰に関する国内アンケート結果

本アンケート調査は、本邦における補助人工心臓装着症例の自宅復帰・社会復帰の現状を明らかにし、Destination Therapy を含めた長期補助人工心臓患者の QOL の向上を目指した補助人工心臓在宅療養プログラムを促進するための関係者の意見を集約することを目的として、補助人工心臓治療実施施設 18 施設より回答を得た。この 18 施設においては、399 例の補助人工心臓症例を経験し、うち、329 例(82.5%)が体外設置式東洋紡補助人工心臓であった。自宅復帰可能と考えられるデバイスの使用は、HeartMate VE 7 例、Novacor LVAD 24 例、Jarvik 3 例、EVAHEART 6 例の 40 例(10%)であった。

本アンケート調査においては、狭義の在宅療養のみならず、在宅療養へ患者がスムーズに移行するための外泊プログラム及び外出プログラムも広義の在宅療養の一部として扱い、集計した。

それぞれの自宅復帰プログラムに関する用語を下記のごとく定義した。

##### (1) 在宅療養

在宅療養とは、患者が退院して、日常生活を営むために使用する場所で主として起臥寝食する場所（住居）を確保してそこを本拠に療養生活を送ることをいう。

##### (2) 外泊

外泊とは、患者が退院せず、病院にベッドを確保したまま（個室か多人数部屋かを問わない）、連続して3日以内（2泊3日以内）の期間、病院敷地外の場所に宿泊することをいう。

##### (3) 外出

外出とは、患者が院内療養中、病院敷地外の場所に移動することをいう。

##### (4) 介護者

介護者とは、原則として、患者の住居に同居して責任をもって介護することができる患者の家族とする。

#### 1. 自宅復帰プログラム

##### 1-1 自宅復帰プログラムは必要と考えますか？

9 施設(50%)の施設が「①全ての VAD 装着症例に必要である」と回答し、7 施設(38.9%)が「②心臓移植待機に必要である」、5 施設(27.8%)が「③Destination therapy に必要である」と回答した。自宅復帰プログラムに否定的な意見は殆ど見られないが、現在臨床使用されているシステムで自宅復帰プログラムを推進することの不安が少数意見ながら見られた。

##### 1-2 自宅復帰プログラムの目標をどのように考えますか？

自宅復帰プログラムの目標は、10 施設(55.6%)の施設が「③自宅退院」することとし、更に6 施設(33.3%)が「④社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)」と回答し、極めて高いレベルの自宅復帰プログラムを目標としている。

### 1-3 自宅復帰プログラム(文章となっているもの)を作成していますか？

自宅復帰プログラムについては、13 施設(72.2%)が「⑤現時点では自宅復帰プログラムはない」と回答しており、現時点では目標と現実の乖離はきわめて大きいと考えられる。

## 2. 自宅復帰プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

### 2-1 自宅復帰プログラムは誰が作成しましたか？(複数回答 可)

自宅復帰プログラムを実施している4施設では、自宅復帰プログラムの作成は、医師と看護師が1施設、医師と看護師及び臨床工学技士が1施設、他の2施設では医師・看護師・臨床工学技士・理学療法士・コーディネータなど広範な医療スタッフによるチーム医療として自宅復帰プログラムを作成していた。

### 2-2 現時点で自宅復帰プログラムを実施(一時外出を含む)していますか？

自宅復帰プログラムは3施設で22例に対して実施され、1例が実施に向けての訓練中である。自宅復帰プログラムを実施しているデバイスは3施設で①埋め込み型VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvic 2000 など)であり、②体外設置型VAD(東洋紡VADなど)は1施設で実施されていた。

### 2-3 自宅復帰プログラムを実施しているデバイスの選択

自宅復帰プログラムは3施設で①埋め込み型VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvic 2000 など)装着症例で実施されているが、1施設では②体外設置型VAD(東洋紡VADなど)装着症例でも実施されていた。

### 2-4 自宅復帰プログラムは誰が患者・家族に指導しますか？

また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか？(複数回答 可)

自宅復帰プログラムの指導は複数の関係者が指導しており、医師・看護師・臨床工学技士・コーディネータ・デバイス製造企業が分担して実施していた。こうした分業が継続的に自宅復帰プログラムの指導に必要と考えられる。特にコーディネータの指導割合が27.5%ともっとも高く、今後の在宅プログラムの適応拡大においてはコーディネータの役割が大きくなっていくものと予測される。

## 3. 在宅プログラムの現状と将来

### 3-1 貴院でのこれまでの補助人工心臓装着症例数は？ また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか？

各デバイスで外出・外泊・在宅プログラムの実施の可能性についての意見は、体外設置型の東洋紡VADでもモバートの導入により半数の施設で外出プログラム、28%の施設で外泊プログラムの実施が可能との回答をしており、また空気駆動型HeartMate IPでも60%の施設が外出プログラム・外泊プログラム可能とし、40%の施設で在宅プログラムの実施が可能との回答をした。在宅プログラムを基本とするHeartMate VE、Novacor LVAD、Jarvic、EVAHEARTでは、すべての回答者が在宅プログラムの実施が可能との回答をした。

### 3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか？

これまで何症例で実施しましたか？（症例数は外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。）

外出プログラム実施症例は14例、外泊プログラム実施症例は1例、在宅プログラム実施症例は11例であった。東洋紡VADでは外出プログラム5例が実施され、外泊・在宅プログラムはHeartMate、Novacor LVAD、Jarvik、EVAHEARTなどの植込み型VADであった。

### 3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件

どの適応条件が必要項目と考えていますか？

在宅プログラム適応条件についての調査では、VAD装着1ヶ月以後から自宅復帰プログラム実施可能とする意見が47.1%、3ヶ月以後とすべきという意見が41.2%であり意見が分かれた。外出範囲としては病院到着まで1~2時間以内の範囲とする意見が65%を占める一方、特に制限はないという回答が29.4%を占めた。介護者の付き添いは、すべての回答者が必須または状態によって必須と回答しており、トラブル発生時の介護者の役割は大きいと考えられる。それ故に、自宅復帰プログラム実施には患者の同意のみではなく、患者・家族両者の同意が必須と94.1%が回答した。NYHA心機能クラスはクラスⅡまで、血液抗凝固療法の安定が必要、運動機能としては自律歩行または介助歩行が可能、精神状態の安定、感染兆候の完全消失、腎機能・肝機能の正常化が望ましいとする意見が大半を占めた。

### 3-4 外出、外泊、在宅(退院)プログラム等の以下の訓練内容は必須ですか？

自宅復帰プログラムの実施において、機器の取扱トレーニング、皮膚貫通部ケアトレーニング、シャワー浴トレーニング、緊急時の対処方法トレーニング、患者日記(日常記録)の記入トレーニング、バッテリーの交換ができる(電源管理ができる)こと、外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと、医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントローラの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること、無停電装置が使用できること、医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い目処として2時間以内で到着できることなどが、必須事項とする意見が大半を占めた。

## 集計結果

### 1. 自宅復帰プログラム

1-1 自宅復帰プログラムは必要と考えますか？	肯定割合
① 全ての VAD 装着症例に必要である。	0.500
② 心臓移植待機に必要である。	0.389
③ Destination therapy に必要である。	0.278
④ 自宅復帰プログラムは現時点では困難である(将来は必要)。	0.056
⑤ 自宅復帰プログラムは現時点・将来ともに必要ではない	0.000
⑥ 其他のご意見(現時点では、在宅可能なシステムは心臓移植待機に必要である。 現存システムは、在宅可能なシステムへの発展を進める。今後 DT に必要である。)	0.056

計 1.279

1-2 自宅復帰プログラムの目標をどのように考えますか？	肯定割合
① 自宅へ外出	0.000
② 自宅へ外泊(1-2泊程度)	0.111
③ 自宅退院	0.556
④ 社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)	0.333
⑤ 其他のご意見(自宅では無理。共同生活できる施設を考慮したほうが良い。)	0.056

計 1.056

1-3 自宅復帰プログラム(文章となっているもの)を作成していますか？	肯定割合
① 特定のデバイスにおいてプログラムを作成している	0.167
② 一般的なデバイスで作成している	0.056
③ 自宅復帰プログラムは企業のプログラムに依存している	0.000
④ 現在作成中である	0.056
⑤ 現時点では自宅復帰プログラムはない	0.722
⑥ 其他のご意見(	

計 1.000

### 2. 自宅復帰プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

2-1 自宅復帰プログラムは誰が作成しましたか？(複数回答 可)	作成者割合
① 医師	0.222
② 看護師	0.167
③ 臨床工学技士	0.167
④ 理学療法士	0.111
⑤ 事務職員	0.000
⑥ デバイス製造企業	0.056
⑦ その他(コーディネータ)	0.222

計 0.945

2-2 現時点で自宅復帰プログラムを実施(一時外出を含む)していますか？	総数
① 実施している(これまで何名の症例が自宅復帰されましたか。_____名)	24
② 実施していない	
③ 近日中に実施予定である	
④ その他(トレーニング中 名)	1

2-3 自宅復帰プログラムを実施しているデバイスの選択	選択割合
① 埋め込み型 VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvic 2000 など)	0.167
② 体外設置型 VAD(東洋紡 VAD など)	0.056
③ 埋め込み型 VAD と体外設置型 VAD の両方	0
④ 現在のデバイスでは自宅復帰プログラムを実施は困難	0.056
⑤ その他のご意見(	

計 0.279

2-4 自宅復帰プログラムは誰が患者・家族に指導しますか？ また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか？ (複数回答可)	指導比率 (凡そで回答下さい)	指導割合(%)
① 医師	(        %)	17.50
② 看護師	(        %)	15.00
③ 臨床工学技士	(        %)	16.25
④ 理学療法士	(        %)	11.25
⑤ 事務職員	(        %)	0.00
⑥ デバイス製造企業	(        %)	10.00
⑦ その他(コーディネータ)	(        %)	27.50
⑧ その他(CRC)	(        %)	2.50

計 100.000

## 3. 在宅プログラムの現状と将来

## 3-1 貴院で、これまでの補助人工心臓装着症例数は？

補助人工心臓	症例数
東洋紡	334
日本ゼオン	7
HeartMate IP	17
HeartMate VE	7

Novacor LVAD		24
Jarvik		3
EVAHEART		6
その他(Abiomed)		6
計		404

また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか？

補助人工心臓	外出、外泊、在宅	可能と見る施設割合		
		外出プログラム	外泊プログラム	在宅プログラム
東洋紡	可能 不可	0.50	0.28	0.00
日本ゼオン	可能 不可	0.20	0.20	0.00
HeartMate IP	可能 不可	0.60	0.60	0.40
HeartMate VE	可能 不可	1.00	1.00	1.00
Novacor LVAD	可能 不可	1.00	1.00	1.00
Jarvik	可能 不可	1.00	1.00	1.00
EVAHEART	可能 不可	1.00	1.00	1.00
その他(Abiomed)	可能 不可	0.00	0.00	0.00

3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか？

これまで何症例で実施しましたか？(症例数は、外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。)

プログラム	症例数	補助人工心臓の種類	実施した症例数
外出		東洋紡	7
		HM LVAD	4
		Novacor	2
		Jarvik	0
		EVAHEART	3
外泊		HM LVAD	0
		Novacor	1
		Jarvik	0
在宅(退院)		HM LVAD	0
		Novacor	7
		Jarvik	3
		EVAHEART	1

3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件

どの適応条件が必要項目と考えていますか？

在宅プログラム適応条件	貴院の方針		該当割合
装着後外出実施	①1ヶ月以後、		0.471
時期	②2ヶ月以後、		0.118
	③3ヶ月以後、		0.412
	④( )ヶ月以後		0
外出範囲(病院到着時間)	①1時間以内、		0.294
	②2時間以内、		0.353
	③( )時間以内、		0
	④特に制限はない		0.294
	⑤その他(患者の状態により延長)		0.063
介護者の付き添い	①必須、		0.765
	②状態による、		0.235
	③不要		0
患者・家族の同意	①患者・家族ともに必須、		0.941
	②患者だけでよい		0.059
NYHA 心機能クラス* (*複数回答可)	①Ⅰ、		0.412
	②Ⅱ、		0.941
	③Ⅲ、		0.059
	④Ⅳ		0.059
血液抗凝固療法の安定	①必須、		0.706
	②状態による、		0.235
	③不要		0.059
運動能力	①自立歩行可能		0.765
	②介助歩行可能、		0.118
	③車椅子移動が可能、		0.118
	④その他		0
精神状態の安定	①必須、		0.882
	②状態による、		0.118
	③不要		0
感染徴候の完全消失	①必須、		0.706
	②状態による、		0.294

	③不要		0
腎機能の正常化	①必須、		0.412
	②状態による、		0.588
	③不要		0
肝機能の正常化	①必須、		0.412
	②状態による、		0.588
	③不要		0

3-4 外出、外泊、在宅(退院)プログラム等の以下の訓練内容は必須ですか？

訓練	評価項目(必須項目の追加があれば記載ください)	訓練の要・不要	必須とみる施設割合
病院内訓練	①機器の取扱トレーニング	①必須、②不要	1.000
	②皮膚貫通部ケアトレーニング	①必須、②不要	1.000
	③シャワー浴トレーニング	①必須、②不要	0.882
	④緊急時の対処方法トレーニング	①必須、②不要	1.000
	⑤患者日記の記入トレーニング	①必須、②不要	0.875
病院外訓練 A段階 医療従事者を伴う 外出	①患者・介護者共に外出中にバッテリーの交換ができること。	①必須、②不要	0.882
	②公共交通機関バス、タクシー、電車等に問題なく乗れること。	①必須、②不要	0.529
	③外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと。	①必須、②不要	0.882
	④患者及び介護者がB段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要	0.529
病院外訓練 B段階 医療従事者を伴わ ない外出	①医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントローラの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること。	①必須、②不要	1.000
	②患者及び介護者がC段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要	0.706
病院外訓練 C段階 医療従事者を伴う 一時帰宅	①各部屋の構造、備品がLVAD装着患者の支障になっていないこと。	①必須、②不要	0.882
	②住居でシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要	0.765
	③自宅で皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要	0.941
	④就寝時に支障がないことを確認する。	①必須、②不要	0.941
	⑤自動車や自家発電機等緊急時の電力確保の方法が確立されている。	①必須、②不要	0.353
	⑥無停電装置が使用できる。	①必須、②不要	0.824
	⑦患者及び介護者がD段階に移行する意思があること。	①必須、②不要	0.588
	⑧医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い目処として2時間以内で到着できること。	①必須、②不要	0.765
病院外訓練 D段階 医療従事者を伴わ ない2泊3日の試験	①患者日記が正しく付けられる。	①必須、②不要	0.824
	②電源管理ができる。	①必須、②不要	1.000
	③患者と介護者のみでシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要	0.941

外泊	④皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要	0.941
	⑤就寝がスムーズにできる。	①必須、②不要	0.941

3-5 病院外訓練 D段階が完了した時点で、退院プログラムに移行する際の患者・家族のトレーニングに関する追加条件があれば、記載ください。

3-6 その他、外出、外泊、在宅(退院)プログラムについてのご意見をなんでも記載ください。

1	現在どこの病院でも体外式 VAD の消毒は、トレーニングした外科医が行っていると思う。これは、創部の状態を十分に観察し対応するためですが、「皮膚貫通部ケア」にはこういった創部の状態に関するトレーニングが必要である。実際、対応は問題があった場合にすぐ来院するというように尽きるわけだが。
2	東洋紡 LVAD のみ使用しているが、より高いQOLを目指して、自宅復帰プログラムを進めたい。
3	DTも含めてよりQOLを実現するため積極的に自宅復帰を進めたい。(自宅復帰は EVAHEART 及び東洋紡で実施している。) 遠隔期の感染回避の点から、安定した症例は自宅復帰をした方が病院内で管理されるより感染の合併症が低下する可能性がある。
4	心臓移植待機期間が異常に長い日本においては、VAD 退院プログラムは是非とも必要である。待機期間が長いと、その間に心不全が重症化し、VAD 装着となる患者は多くなると考えられる。また、VAD 装着後も長い待期となると VAD 装着患者が病院内にあふれることになる。これは、長期入院患者を多く抱える結果となり、病院経営や医療経済上好ましくない。また、長期の入院は VAD 患者の精神的安定から考えてみても好ましいとは思えない。以上より、VAD 退院プログラムは必要であるが、現在日本では保険診断として利用できる VAD システムでは退院プログラムは極めて厳しい。早期の退院可能なシステムの導入が必要である。
5	病院(VAD 植え込み施設)から自宅に移行する前に、リハビリ施設を充実すべきと考える。
6	一般病院では使用できるデバイスが限られおり、本プログラムは困難と考える。 (多くの施設では駆動装置も業者から借りている状況である。)
7	心臓移植待機例に限定して考えた方がよいと思います。当院としては、移植実施施設ではないので、TOYOBO レベルの VAD 装置装着後、実施可能施設への転送までを想定しています。在宅への移行は、実施施設でお願いしたいと思います。外泊も実施施設周辺に限定されると思うので、自宅ではなく、専用の宿泊施設を考慮した方が現実的ではないでしょうか。
8	システムが在宅プログラムへどのように対応しているかで、大きくプログラムが変わりえる。
9	異常事態が発生する可能性があることと、それに対する対応を決めていること、いかなる事態になっても受け入れる気持ちを本人、ファミリー等が一致して持っていることと、その確認。

### 3.2.2 米国視察からの抽出項目

調査実施期間：平成18年10月15～22日

訪問機関

Columbia-Presbyterian Medical Center (CPMC)

University of Alabama at Birmingham (UAB)

University of Pittsburgh Medical Center (UPMC)

#### 在宅治療システムの概要

調査結果として、米国では患者及び家族への繰り返しカウンセリングが必要なため、外科医に負担をかけないように、Nurse Practitioner という VAD 治療専門職を複数名おく体制 (CPMC, UPMC) をとっている。ほかに、看護担当の Nurse Specialist (UAB) や技術担当の Biomedical Engineer (UPMC) も治療チームに加えている場合もあり、チーム医療体制の整備が重要との認識に至った。また、VAD 患者をいきなり自宅退院させるのではなく、病院近隣の生活施設借り上げによる適応訓練 (UAB) が一定期間行われている。

メーカー側も Power base unit などの在宅機器をメンテする、Vender 専門会社を設立して機器メンテのほか保険交渉まで行い、細かい退院後の世話まで医師を介しない体制をとっている。駆動装置は、病院と自宅で同じ機器を使用し、健康な生存が確認できる生体状態・デバイス状態のモニタ表示を標準装備させている。

#### 1. 病院人員体制

VAD 専従の「チーム医療」を行っており、24 時間体制で対応。

会社運営で行っている所もある (Vital Engineering @ UPMC)

##### (1) 医療チーム

- ・心臓外科医・Fellow 6 人 (CPMC)、Medical Director を含め 5 名 (UPMC)
- ・Nurse Practitioner 3 人 (CPMC)、1 人 (UPMC)：治療権限
- ・Clinical Nurse Specialist (UAB)：修士取得者
- ・Nurse Specialist 2 名 (UAB)、Nurse 1 名 (UPMC)
- ・Biomedical Engineer 5 人 (UPMC)：患者相談、全機種操作、他チーム指導。
- ・ほかに Cardiologist (内科医)、Perfusionist

##### (2) コーディネータ

- ・VAD コーディネータ

#### 2. 患者数と介護者数

- ・現在の入院患者 5 人、在宅患者 9-15 人。在宅患者の 10% が独居 (CPMC)。
- ・入院患者 20 人、在宅患者 18 人 (UAB)。
- ・累積 VAD 入院患者 250 人、在宅患者 100 人、在宅患者の 5% が独居 (UPMC)。

### 3. 退院前トレーニング

外出訓練（日帰り）、外泊訓練（共同訓練施設及び自宅）ののち退院となる。患者及び介護者への教育訓練は、同じことを何度も反復説明する必要がある。

- ・ UAB には Town House と呼ぶ院外訓練施設があり、滞在 10 ヶ月限度で運用。
- ・ UPMC にも院外施設があるようである。
- ・ CPMC も院外施設を計画しているようで、今後重要になるとの見解。

### 4. 退院条件

- ・ 通院時間 2 時間以内（UAB）。
- ・ 通院時間 3 時間以内（CPMC）。

### 5. 退院後の訪問看護・往診と要員

- ・ 同居する介護者が必要。VAD コーディネータが支援。
- ・ 往診は Home Doctor（かかりつけ医）が週 1 回行う（CPMC）。
- ・ 訪問看護は Community Nurse が週 1～3 回実施する（CPMC）。
- ・ 通院時は Cardiologist（内科医）が担当し、週 1 回から月 1 回まで徐々に延長（CPMC）。

### 6. 機器メンテナンス

・ パワーユニットの保守・修理は、製造企業系列の Vendor が担当し、保険会社との交渉まで行う（CPMC）。人工心臓システムの不具合以外は保険でカバー。

- ・ 製造企業は抗凝固剤への助言のみ（CPMC）。

### 7. 緊急時対応

- ・ 911（日本の 119）との協力体制有り（CPMC, UAB）。
- ・ 夜間対応体制が必要（UAB）。

### 8. Destination Therapy への課題

- ・ 状態が悪化したときの緊急時対応手順を定めるべき。
- ・ 本人ないし家族から VAD の停止希望が出された場合の停止条件を定めることと（CPMC）、倫理審査手順が定められるべき。
- ・ VAD を抜去する条件をあらかじめ定めるべき（CPMC）。

### 3.2.3 欧州情報からの抽出項目

時期： 1994–2006

デバイス：DuraHeart, DeBakey VAD, Novacor, HeartMate, ThoratecVAD, LionHeart, CorAide, CardioWestTAH

医療機関：

- (1) ドイツ Bad Oeynhausen 心臓センター (DuraHeart、2004–2006 年)
- (2) オーストリア University of Vienna (DeBakey VAD、1998–2000 年)
- (3) ドイツ North Rhine–Westphalia Ruhr University of Bochum (その他の機種 1994–現在)

#### 1. 病院人員体制 (DuraHeart、退院に向けて)

- ・ 病棟担当医師：患者・家族との関係構築、患者の病歴・社会環境調査、診察・検査、抗凝固療法セルフテスト指導、ファミリードクター紹介
- ・ VADコーディネータ：患者・家族との関係構築、患者の病歴・社会環境調査、患者・家族・介護者への在宅管理指導、デバイス表示記録の指導、患者・家族・介護者・ファミリードクターへのデバイス操作・トラブル解消指導、皮膚貫通部ケア指導、緊急カード携帯指導
- ・ フィジオセラピスト：術後リハビリ
- ・ ソシャルワーカー：患者の社会環境調査、保険償還相談、外来通院手段手配
- ・ 病棟看護師：患者トレーニング、デバイス操作指導、衛生管理指導、抗凝固療法自己点検・投薬量自己管理指導と記録、患者の精神状態調査

#### 2. 患者数

DuraHeart (26), DeBakey VAD (10), Novacor (70), HeartMate (28), ThoratecVAD (19), LionHeart (5), CorAide (13), CardioWestTAH (21)

#### 3. 退院前トレーニング (DuraHeart)

- ・ VADコーディネータ、企業在宅治療専門員により、一般病棟移動後から退院までに最低3回のフルトレーニング。ワーファリン投与開始後5日目より抗凝固療法自己点検(DuraHeart)。
- ・ フィジオセラピストによるリハビリを一般病棟移動後より開始し、病院内外歩行・エルゴメーター、次に、6分間歩行・マッサージ・階段昇降(DuraHeart)。
- ・ 項目：デバイス操作法、トラブル解消法、抗凝固療法自己点検、皮膚貫通部ケア法。

#### 4. 退院条件 (DuraHeart)

- ・ トラブル解消法を含めたデバイストレーニングが完了 (患者・家族・介護者)。
- ・ 重要臓器障害が無い。感染が無い。NYHA Class II以下。
- ・ 抗凝固療法自己点検・投薬量自己管理、皮膚貫通部ケア、緊急カード携帯。
- ・ 通常病院より2–3時間以内に居住、ファミリードクターへの紹介状、退院承諾書。
- ・ 退院前検査 (胸部X線、心電図、エコー、血液、生化学検査、患者QOL)

## 5. 退院後の訪問看護・通院と要員

(1995年 Novacor、医療機関(3)) : 週1回自己検査、週1回 Family Doctor が訪問、2日ごとに皮膚貫通部ケア、10日~30日ごとに LVAD Operator が訪問。6週ごとに移植センターに通院。退院は VAD Coordinator が随行し、Family Doctor・介護者を指導。3ヶ月ごとに通院。検査項目は Echo, chest X-Ray, technical examination, exercise test, exit site or driveline examination and redressment

(現在全機種共通、医療機関(3)) : 退院は介護者が随行。通院は最初14日目、その後4~6週間おきで、検査項目は、Echo, hemodynamic exercise tests including RH cath, laboratory chemistry, EKG, chest X-ray

(DuraHeart) :

- ・ 24時間オンコール体制
- ・ 4~6週毎の外来通院
- ・ 皮膚貫通部ケア : 通常1回/週 (感染が無い場合)
- ・ 家族、ファミリードクター、またはホームケアナース (保険でカバー)
- ・ 緊急時の病院への搬送 : ソーシャルワーカー、VADコーディネーターが手配

## 6. モニタリング項目

(1995年 Novacor) :

日々の血圧、体温、体重、ポンプ拍動数、流量、SVを患者自身が記録。

(2000年 DeBakeyVAD) :

血圧、脈拍、血流量 (超音波流量計を提供)、抗凝固検査、体温、ポンプ状態 (1日2回)、体重 (毎日)、ポンプ状態とイベント一覧データ転送 (隔日)

Laboratory chemistry, RBC, WBC, CRP, creatinine, BUN, LDH, GOT, GPT, plasma free Hb, Na, K, TT, INR (週3回)

Chest X-ray, echocardiography (週1回)

### 3.2.4 臨床試験プログラムからの項目抽出(遠心ポンプ)

- 1 目的(医療従事者なく院外で療養生活)
- 2 適用範囲(外出・外泊・在宅療養、手術後1ヵ月、参加への同意、介護者の付添い)
- 3 定義  
外出、外泊、在宅療養、介護者
- 4 本プログラム適用条件  
患者の全身状態(NYHA I 又は II)  
本プログラム参加同意書の取得
- 5 本プログラムの中止について
- 6 本プログラムの適用手順
- 7 病院内トレーニング
  - 7.1 機器の取扱トレーニングと評価
  - 7.2 皮膚貫通部ケアトレーニングと評価
  - 7.3 日常指導
  - 7.4 緊急時の対処方法
  - 7.5 その他患者ないし介護者が行う患者の記録
- 8 病院外トレーニング
  - 8.1 A 段階－医療従事者を伴う外出【A 段階合格基準】
  - 8.2 B 段階－医療従事者を伴わない外出【B 段階合格基準】
  - 8.3 C 段階－医療従事者を伴う一時帰宅【C 段階合格基準】
  - 8.4 D 段階－医療従事者を伴わない2泊3日の試験外泊【D 段階合格基準】
- 9 在宅療養の準備
  - 9.1 病院外トレーニング A 段階の開始までに準備を完了すべき事項  
(1) 緊急連絡先がわかる患者カードの準備・交付
  - 9.2 病院外トレーニング C 段階の開始までに準備を完了すべき事項  
(1) 在宅療養住居の確認(住居の改善)【在宅療養住居の条件】
    - a) 病院から2時間以内
    - b) 緊急車両のアクセス
    - c) 担架のアクセス
    - d) 主寝室のコンセント

e) 浴室、トイレ、寝室等

(2) 緊急時の電力確保（自動車、自家発電機等）

### 9.3 退院前までに行う準備

(1) 必要機材の準備

①補助人工心臓構成品、付属品

②皮膚貫通部ケア用品の準備

③患者記録

(2) 消防署及び電力会社への協力要請

## 10 退院許可（患者及び介護者ともに 80 点以上）

## 11 在宅療養中の患者及び介護者の注意事項

### 11.1 在宅療養中に患者及び介護者が行うこと

(1) 補助人工心臓システムの管理（患者用取扱説明書）

(2) 皮膚貫通部のケアと管理

(3) 患者日記の記入

(4) 医師より処方された薬の服用

(5) 消耗品医療廃棄物の廃棄

(6) 補助人工心臓構成品、付属品及び皮膚貫通部用ケア用品等の管理

(7) 補助人工心臓カードの携帯

### 11.2 患者の行動範囲（病院から 2 時間以内）

### 11.3 患者の行動・運動制限

### 11.4 外来通院（月 2～4 回、各種検査、機器点検）

### 11.5 患者に医学的問題が生じた場合の対応

### 11.6 緊急時の対応

(1) 自然災害時

(2) 停電時

## 12 患者の在宅療養中における医療機関の対応

### 12.1 24 時間緊急時対応

### 12.2 外来診察

### 3.2.5 臨床試験プログラムからの項目抽出(拍動ポンプ)

#### <概論>

病院の役割

患者と介護者の役割

製造者の役割

#### <退院前>

いつ退院できるか

患者のレディネス評価

環境のレディネス評価

患者住宅の準備

訓練

コミュニティの準備

#### <退院後>

退院後の患者支援

ルーチンのモニタリング

物資供給と技術支援

装置交換

保守

修理

### 3.2.6 自宅復帰に関する抽出項目のまとめ

既に、我が国でも臨床に到達した人工心臓の適用目標として、臨床医の多くは、病院からの外出だけでは不十分であり、外泊、自宅復帰までめざすのが適当で、さらに社会復帰までめざしても決して不自然ではないと、認識している。人工心臓を装着した患者の自宅復帰の実現に向けて、下記的人员・設備体制及び機器製造・保守体制及び医療費支援体制を整えることが望ましい。

#### (人員・設備体制)

1. 人工心臓を扱う病院治療人員体制を整える。外科医、内科医、コーディネータ、看護師、技師等からなるチーム医療体制作りが肝要である。
2. 基本的に患者と同居する介護者を含めて、退院後人員体制を整え、通院条件を定める。我が国では在宅介護と通院が基本となると考えられる。
3. 自宅復帰トレーニングの手順を定め、トレーニングコースを設定する。外出、外泊、自宅復帰といった段階的手順を参考にしてもよい。
4. 住宅条件を含めた退院許可条件を定める（通院時間、緊急車両アクセス、寝室電源等）。日常の使用時にも緊急時にも適した住宅構造であることを確認する。
5. 緊急時対応を定め、消防等自治体、地域等へ必要な協力要請を行う。

#### (機器製造・保守体制)

6. 患者及び機器のモニタリング項目を定める。機器モニタには、消費電力、電池残量、血流量、脈拍、体温等のうちから必要な計測項目が表示されていること。
7. 機器保守・修理の条件と手順を定める。機器信頼性については先に述べた耐久性試験等を満足させ、警報を含む人的要因の項目等も勘案すること。

#### (医療費支援体制)

8. 上記に述べたような、退院後の機器維持費、治療用消耗品費、人件費・指導料、住宅改造費など在宅治療に対する十分な保険制度を整備することが望まれる。

### 3.3 完全置換型人工心臓 (TAH)【新規検討課題】

平成 17 年度のガイドラインでは、主に補助人工心臓 (VAD) を想定した検討を中心として進めた。これに対し平成 18 年度は完全置換型人工心臓 (TAH) の取扱いについての検討を追加した。検討作業を進める上での考え方として、TAH の臨床応用が全く行われたことのない、我が国の現時点での状況を十分考慮しつつも、

- 1) 提言するガイドラインが、将来の我が国における TAH も含めた次世代人工心臓の審査に幅広く適用可能でかつ有用であること、
- 2) 国際統合化の観点からみて、米国や欧州など TAH の臨床応用が先行して広く行われている地域の指針と比較して齟齬を来すものではないこと、

の 2 点について十分な配慮を払った。具体的検討作業の手順としては、

- 1) TAH の開発・臨床応用の歴史的背景に基づく成り立ちと現在の TAH 臨床応用状況の調査とまとめ、
- 2) 人工心臓審査指針に関連する資料の調査による TAH の取扱いの国際的動向のまとめ、
- 3) これらの調査結果・知見に基づく本ガイドライン策定作業での TAH の取扱いに関する提案、

の 3 項目を設定した。

#### 3.3.1 TAH の成り立ちと現在の臨床応用の状況

##### 1) TAH の開発・臨床応用の歴史的背景に基づく成り立ちの概略

我が国で「人工心臓」という場合、開発・臨床応用に関与する人の多くは「TAH」ではなく「VAD」を想定するものと思われる。実際我が国においては、VAD が 1980 年の最初の臨床応用から四半世紀以上を経て 850 例以上の症例に対して用いられてきたのに対して、TAH の臨床例は全くないため、現実的な問題として想像し難い環境であると言える。しかしながら、世界の人工心臓開発の歴史に目を向けた場合、TAH は VAD と並行して発展を遂げるとともに、欧米を中心に積極的な、またある意味では VAD よりも果敢に臨床応用が進められてきたことも事実である。

世界最初の人工心臓の動物実験は、1957 年に Akutsu、Kolff による TAH の動物実験とされており、1958 年に行われた Kusserow による VAD の最初の実験よりも先行している。臨床応用については、1963 年の DeBakey による空気圧駆動ダイアフラム型 VAD による左心補助よりは遅れたものの、1969 年には Cooley が空気圧駆動型の Liotta 型 TAH を用いて世界初の人工心臓による心臓移植へのブリッジを行っている。1981 年には Akutsu TAH による第 2 例目のブリッジ使用埋込みが行われ、1982 年からは Jarvik-7 TAH が FDA の承認を得て永久使用を目的として臨床応用された。この Destination Therapy としての TAH の使用は 5 例で中止された（患者の最長生存記録は 620 日）が、1980 年代後半には心臓移植へのブリッジとして継続して用いられた。Jarvik-7 TAH はその後、血栓塞栓症や感染症などの合併症、製造工程の問題などにより一時用いられなくなったが、新しい製造会社の CardioWest 社に技術移転するとともに品質向上を図り、現在は SynCardia Systems 社へと移転して良好な成績でブリッジ使用として用いられている。

## 2) 現在臨床応用されている TAH

欧米では、実際に空気駆動方式の TAH である SynCardia Systems 社製の CardioWest temporary Total Artificial Heart (TAH-t)が、心臓移植へのブリッジとして世界中の 20 の施設で使用されている。ユタ大学で開発された Jarvik-7 TAH の技術は、1993 年に Symbion 社から Tuson のアリゾナ大学 University Medical Center (UMC) に移って CardioWest 社となり、IDE を取得して 81 例にブリッジとして使用された。2001 年には UMC からのスピニアウトベンチャである SynCardia Systems 社に技術と IDE を移転、2004 年 10 月に BTT 目的の使用で FDA 承認を取得し、2005 年 5 月には CE マークを取得している。IDE の pivotal study では、control 群の 1 年生存率 31%に対して、CardioWest TAH 群 (79%がブリッジ移植に成功、当時の BTT デバイスの中では最高の成功率) の 1 年生存率は 70%であり (NEJM 2004; 351: 859-867)、またブリッジ心臓移植症例の 1 年及び 5 年生存率はそれぞれ 86 及び 64%と極めて良好であった。また、Excor TAH-t portable driver は、2006 年 7 月に CE マークを取得し、2007 年には米国で院内使用及び退院使用を目的とした使用の承認を申請する予定である。

一方、体内完全埋込み型の電気油圧駆動 TAH である AbioCor は、AbioMed 社によって開発された完全体内埋込式電気駆動 TAH システムである。1988 年に開始された NIH の NHLBI による Request for Proposal (RFP) での TAH 開発プロジェクト、さらに 1993 年から開始された 2 期に渡る Phased Readiness プログラムを通して開発が進められ、2001 年 7 月に最初の臨床例での埋込みが行われた。以後 2004 年 9 月までに 14 人の末期両心不全患者 (4 週間以内に死亡する可能性が高い患者) に埋め込まれ、手術死亡は 2 例、最長生存は 512 日間であった。2006 年 5 月には Humanitarian Device Exemption (HDE) として FDA の承認を得て、限定的な使用が認められている。なお、HDE は米国連邦食品医薬品化粧品法 (FDCA) に規定される人道倫理面での医療機器の使用枠であり、「医療用具の臨床試験に関する例外規定」という内容で、我が国には該当法はない。

### 3.3.2 人工心臓審査指針に関連する資料調査による TAH の取扱の国際動向のまとめ

#### 1) FDA: Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)

##### 1-1 タイトルに VAD と TAH の両者に関する GL であることが明記されている。

“GUIDELINES: PREPARATION & CONTENTS OF APPLICATION FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES AND TOTAL ARTIFICIAL HEARTS”

##### 1-2. 基本的に VAD と TAH を区別する表現は殆どないが、1箇所のみ VAD についての特記がみられる。

##### 4.0 TESTING, 4.1 IN VITRO TESTING, 4.1.2 System Characterization

“For a VAD, with the jock (mock の typographical error と思われる) ventricle in a passive state, characterize the VAD response to simulated ventricular fibrillation.”

#### 2) NIH: Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)

##### 2-1 基本的に、完全埋込み型 TAH に関する RFP であるので、requirements は TAH を前提としている。

2-2 それらの中でも、STATEMENT OF WORK, Proposal Guidelines に記載される以下のような事項は、TAH に特異的な事項であると考えられる。

2-2-1) “The TAH must be capable of supporting the full cardiac output as described below”  
→ TAH では100%の循環維持が必要であり、その能力を有すること。これは TAH の定義からして当然であり、敢えて記載する必要はないと思われる。

2-2-2) “It is required that the implantable TAH be specifically designed for a selected anatomical position in the human and the appropriate dimensions.” → TAH では同所に血液ポンプが埋込まれるため、「解剖学的適合性」を考慮した形状・サイズを有することが求められる。ただ、程度の差はあっても、VAD でも解剖学的適合性は重要であり、両者に共通した考慮事項として記載すべきであると思われる。

2-2-3) “It is desirable that control of the systems emphasize auto-regulation (e.g., Frank-Starling mechanism).” → TAH では、フランク・スターリングの法則 (natural heart の有する鋭敏な preload sensitivity) 等に基づいた何らかの自動調節性を有することが望ましい。

2-2-4) “Appropriate control techniques must be developed to account for the flow differences between the right and left ventricles.” → TAH に特徴的な「左右流量バランス」のコントロールが適切に行えるような手法ができていないこと。これについては、TAH だけでなく BVAD にも同様のことが言えるので、本ガイドラインに置いては、TAH のみに関する記載事項とはせずに TAH・BVAD についての記載とするべきと思われる。

2-2-5) “It is necessary that potential catastrophic failure mechanism be eliminated from the TAH design.” → TAH における fail-safe 対策の重要性についての言及である。しかし、程度の差こそあれ VAD についても言えることであり、あえて特記する必要はないと思われる。

3) ASAIO-STTS: Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation. (1998)

3-1 General Requirements にこの paper で取り扱う MCSS の定義として、VAD と TAH の両者が明記されている。

1 General Requirements, 1.1 Definition of a Long-Term Mechanical Circulatory Support System, “A long-term mechanical circulatory support system may provide single or biventricular support (e.g., a ventricular assist device), total cardiac replacement (e.g., a total artificial heart), or other innovative methods to provide circulatory support. These systems may be used as, but not required to be, an alternative to cardiac transplantation.”

3-2 VAD と TAH を区別する表現はみられない。

4) AAMI Technical Information Report TIR26-2000 Ventricular assist and heart replacement systems (2000)

4-1 タイトルに VAD と TAH の両者に関するガイダンスであることが明記されている。

“Ventricular assist and heart replacement systems”

4-2 VAD と TAH を区別する表現はみられない。

- 5) JACC CONSENSUS CONFERENCE REPORT. Mechanical Cardiac Support 2000: Current Application and Future Trial Design (2001)
- 5-1 Mechanical Cardiac Support の現状について述べているのであり、VAD と TAH を区別した議論はない。
- 5-2 但し、具体的な現状説明の殆どは LVAD に関するもので、TAH を意識して記載した部分はみられない。
- 6) ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part1: Evaluation and testing (2003)
- 6-1 VAD と TAH の区別に関する記載は全くない。
- 6-2 4.2 Categorization by nature of body contact, 4.2.4 Implant device, b) blood には、あげられている例に VAD はあるが TAH はない。  
 “devices principally contacting blood; examples include pacemaker electrodes, artificial arterioveous fistulae, heart valves, vascular grafts, internal drug-delivery catheters and ventricular assist devices.”
- 7) ISO 10993-4 Biological evaluation of medical devices - Part1: Selection of tests for interactions with blood (2002)
- 7-1 VAD と TAH の両者とも対象に含まれていることが明記されている。  
 5 Types of devices in contact with blood, 5.3 Implant devices  
 “circulatory support devices (ventricular-assist devices, artificial hearts, intra-aortic balloon pumps),”
- 7-2 6.2 Categories of tests and blood interactions, 6.2.4 Implant devices には、テストの選定において特に VAD と TAH の区別を記載してはいない。  
 “Test selection criteria depend on the specific device evaluated.”  
 と記載されているのみ。
- 7-3 Annex A (informative) Preclinical evaluation of cardiovascular devices and prostheses, A.5 Ventricular-assist devices and total artificial hearts においても “These devices can induce ……” のように、両者を区別せず纏めて注意点が記載されている。
- 7-4 Table 2 においても、TAH と VAD は纏めて同じ項目に分類されている。
- 8) 2003 年 ISO14155-1 Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements
- 8-1 VAD と TAH を区別した記載事項は見られなかった。VAD、TAH を表す記載も全くみられなかった。
- 9) ISO14155-2 同 Part2: Clinical investigation plans
- 9-1 VAD と TAH を区別した記載事項は見られなかった。VAD、TAH を表す記載も全くみられなかった。

- 10) 2000 年 ISO14708-1 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer  
10-1 VAD も TAH もこの文書の対象に含まれる代表的な機器であるが、VAD、TAH を表す記載が全く見られず、もちろん VAD と TAH を区別した記載事項もみられない。
- 11) 2005 年 ISO/CDV14708-5 ISO/TC 150/SC6 Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part5: Particular requirements for circulatory support devices  
11-1 3 Terms and definitions, 3.3 atrial cuff において TAH に特異的な心房カフの定義がみられる。  
11-2 最新の draft では、各所に total artificial heart 及び ventricular assist system/device (VAD/VAD) の記載がみられ、本文書が両者を取り扱うことが明瞭となっている。両者を含めるといふ基本姿勢で、むしろ VAD に特徴的な部分について特記するという記載形態となっている。  
11-3 現在も改訂が進行中の資料であるが、以前の draft では VAD のみを想定していたと思われる箇所  
が、TAH を含めた記述へと改訂されている  
11-3-1 6.6 In Vitro design evaluation and system performance testing, 6.6.1 Objective において、“This testing includes the characterization of all time dependent parameters in either pulsatile or continuous flow systems as both types of circulatory assist devices can operate with the natural heart in a pulsatile environment.” と記載されており、VAD のみを前提として書かれていた。この部分は最新の draft では “In both a volume displacement pump and a rotary pump VAD systems, this testing includes the characterization of all time dependent parameters as they operate with (or as a replacement for) the natural heart in a pulsatile environment.” と全面改定され、VAD のみに関する記載であることが明記されている。  
11-3-2 6.6.4 Test equipment, 6.6.4.2 Circulatory simulation models, 6.6.4.2.1 Physiologic limits には、以前の draft では自己心臓が存在する状態を前提にした記載があった。“Mock circulatory loop limits on systolic and diastolic pressures and flows, natural heart beat rates and S/D ratios, and vascular compliances and resistances must be appropriate to the intended diseased patient population and not limited to those ranges found within “normal” human patients.” すなわち、VAD のみを念頭においた記載があったが、最新の draft ではこの部分は全面的に書き換えられて、TAH の場合にも齟齬が生じない記載はとなった。むしろ、VAD に関する特記という形となった。“Mock circulatory loops shall be appropriate to the intended diseases patient population, and not limited to those ranges found within the “normal” population. For those devices used in conjunction with a patient’ s native heart, the in vitro performance testing shall account for native heart rates, and systolic/diastolic pressures and flows.”

### 3.3.3 TAHの取扱いに関するまとめ

- 1) 本ガイドラインではVADとTAHの両者を取り扱うこととする。
- 2) 適用目的が共通している限り、VADとTAHを区別する必要はなく、共通する一般原則について指針を示した。ただし、個々の機器の特徴に合わせた評価は、別途行わなければならない。VAD及びTAHそれぞれに特異的な留意事項については、必要に応じて言及対象のデバイスを明記した上で記載する（ISO/CDV14708-5のdraftでは、TAH・VAD共通の記載を大原則としつつ、一部にVADに関する特記事項の形態をとる記載がみられる）。
- 3) 評価基準設定に影響するVADとTAHの差異の特徴は、以下のような項目がある。これらを特記事項または補足としてガイドラインに記述すべきかどうかはさらに検討を要する。
  - 3-1 Atrial cuffはTAH特有の構成部品である。逆に、VADの場合は、送脱血コンデュイット、心尖カフ、脱血管チップなどが特有の構成部品といえる。
  - 3-2 Mock circuitの構成は、ISO/CDV14708-5にも記載されているが、デバイスによって差異がある。TAHとVADでは、まずnative heartに相当するパーツやpulsatilityの付与の必要性に差がある。また、送脱血コンデュイットと心房カフで、管路抵抗が大きく異なることについて試験時に配慮する必要がある。
  - 3-3 1987年のFDAガイドラインでは、VADの場合にはin vitro試験でVf時の駆動特性を模擬する必要性が記載されている。TAHにはもちろん必要ない。一方、VADにおいてin vitro試験でVfの模擬をガイドラインとして要求することが必要かどうかは検討を要する。
  - 3-4 VADはBTT、BTR、DTの全ての使用機会あり、TAHにはBTRの可能性はない。本ガイドライン案の(4)対象には、このことをとくに意識しない表現となっているが、とくに大きな問題はないと思われる。
  - 3-5 TAHは100%の循環補助能力が必要であるが、VADは（個々のデバイスの目的にもよるが）必ずしもそうではない。当然、in vitro試験、in vivo試験で条件に差異が生じ得るが、使用目的・使用環境を定義してそれに沿った合理的な試験を行えばよいのであって、TAH・VADそれぞれで特異的な記載をする必要はないと思われる。
  - 3-6 TAHの左右流量バランスについては、BVADとともに制御上の重要な課題であり、デバイスを規定した上で記載するべきであると思われる。

ガイドライン案のin vitro試験に、「TAH及びBVADにおいては、左心系及び右心系の流量に配慮した安全なバランス制御が行えること。」あるいは「それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行えること」を追加する。
  - 3-7 TAHの解剖学的適合性はVADよりも厳しいのは当然なのであるが、体内埋込み機器において解剖学的適合性を考慮するのは共通して求められる事項なのであり、敢えてTAHにおいてのみ記載する必要はないと考える。

（意見）解剖学的適合性に関して、体格にマッチしたサイズ、流路の方向性などにより、拍出量に大きな影響を与える可能性があるため、VAD及びTAHともに必要事項であると思われる。

(意見) ガイドラインへの記述方法について：

- ・ AAMI では設計説明の一部であり、試験項目ではない。
- ・ ISO では anatomic fit は設計説明の一部であり、試験項目ではない。
- ・ ASAI0 では anatomical という評価項目は存在しない。

3-8 同様の理由で、TAHの拍出量の auto-regulation についても敢えて記載する必要はないと考える。  
デバイスの拍出特性として in vitro 試験で示される内容に含まれるものと思われる。

3-9 fail-safe の深刻さの程度にも TAH と VAD で差があるという議論もあるが、device failure において患者の病態が悪化するという点では共通の事項であり、failure の事態に対する対応を機器の機能に組み込むことも TAH のみに要求されるべき性質の事項ではない。従って、これについても敢えて記載する必要はないと考える。

(意見) TAH の故障は、即患者の死を意味するが、VAD においては、自己心が動いている以上、状態の悪化、血栓塞栓症のおそれはあっても、死にいたることは少ない。TAH の fail-safe, back-up そして、故障時の応急処置方法に関しては、重要な課題であると考え。特に、耐久性はこの点を考慮して考える必要がある。

#### 4. 総括と今後の課題

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドラインとして、平成17年度は世界的に臨床応用が進みつつある補助人工心臓（VAD）に関する非臨床試験についての検討を行った。平成18年度は次世代型人工心臓に関して範囲を広げ、

- （1） 実証試験に基づく耐久性評価（継続）
- （2） 米国視察を含む海外調査及びアンケートを含む国内調査に基づいた在宅治療システム開発（新規）
- （3） 完全置換型人工心臓（TAH）の非臨床ガイドライン（新規）

を重点的に検討した。

人工心臓の在宅治療に関しては、単にデバイスの開発のみではなく在宅治療をサポートする人的資源開発並びに社会基盤整備も必要と考えられるので、問題全体を総合的に取り扱った。アンケート結果から、臨床医の多くは病院から外出できるだけでは不十分であり、外泊、自宅復帰まで目指すのが適当で、さらに社会復帰まで目指しても決して不自然ではないと認識していることがわかった。海外調査からは、外科医、内科医、コーディネータ、看護師、技師等からなるチーム医療体制作りと同時に、在宅治療に対する十分な保険制度の整備が肝要であることがわかった。

耐久性評価に関しては、試験目的が、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することであると明確化されたほか、耐久性試験法のノウハウが数多く蓄積された。

完全置換型人工心臓の扱いに関しては、VAD と TAH について個々の機器の特徴に合わせた合理的な評価を行うことは当然必要であるが、適用目的が共通している限り VAD と TAH を区別する必要はなく、共通する一般的指針を定めることとした。

今後継続して検討すべき課題としては、

1. 社会復帰を目指す長期使用人工心臓の普及実現のために、在宅治療用人工心臓の社会基盤整備、すなわち社会の受け入れ体制整備をしなければならない。
2. 本ガイドラインの対象機器と承認品の中に位置するような、新型人工心臓にまで検討範囲を広げる必要がある。

以上、社会復帰をめざす長期使用人工心臓の普及をめざして、機器開発のための非臨床試験に関するガイドラインを補助人工心臓から完全置換型人工心臓まで拡大して検討し、在宅治療の実現に必要な人的資源や社会基盤整備まで考慮にいたった総合的な検討結果を報告した。人工心臓を装着しての自宅復帰は既に現実のものとなり、社会復帰に向けた高機能人工心臓システムの開発ガイドラインが、実際に臨床試験に適用される日も遠くないと考えられる。

WG 委員をはじめとする関係各位の尽力に謝意を表しつつ筆を置く。

## 5. 文献

### 5.1 関連規格 (ISO, IEC, ASTM)

- 1) ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps
- 2) IEC 60300-3-2, Dependability management – Part 3-2: Application guide – Collection of dependability data from the field
- 3) IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance
- 4) IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard: Electromagnetic compatibility – Requirements and tests
- 5) IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment – Part 1-6: General requirements for safety – Collateral standard: Usability
- 6) IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment – Part 1-8: General requirements for safety – Collateral standard: Alarms
- 7) IEC – CISPR-11, Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment  
- Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
- 8) IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
- 9) IEC 62304, Medical device software – Software life-cycle processes
- 10) ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests  
– Precision grade
- 11) ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions  
– Determination of steady-state performance
- 12) ISO 5840, CardioVADcular implants – Cardiac valve prostheses
- 13) ISO 7198, CardioVADcular implants – Tubular VADcular prostheses
- 14) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
- 15) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- 16) ISO 13485, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
- 17) ISO 14155-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects –  
Part 1: General requirements
- 18) ISO 14155-2, Clinical investigation of medical devices for human subjects –  
Part 2: Clinical investigation plans
- 19) ISO 14708-1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices –  
Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
- 20) ISO 14971, Medical Devices – Application of risk Management to medical devices

## 5.2 参考文献（体内埋め込み型能動機器）

1. FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
2. NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
3. ASAIO-STS : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI : TIR26:2000 心室補助及び心臓置換システム (2000)
5. NEDO : 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコル (NEDO プロジェクト) (2001)
6. 日本人工臓器学会 : 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン (2003)
7. ISO-14708-5 (Draft) : Implants for surgery - Active implantable medical devices Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)
8. L.W. Stevenson, R.L. Kormos, et al. : Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design: June 15-16, 2000 Bethesda, Maryland, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 37, No. 1, pp.340-370 (2001) (総説)
9. Nelson W, Weibull. Analysis of reliability data with few or no failures. J Qual Tech 1985;17:140-146. (信頼性解析)



参考資料



## A1. 開発 WG 会議議事概要

### 第 1 回開発 WG 会議（平成 18 年 7 月 5 日）

- ・平成 19 年度の WG 検討方針を以下のように決めた：
  1. TAH 及び BVAD（両心補助人工心臓）の非臨床ガイドライン
  2. 在宅治療システムに関するガイドラインの海外調査
  3. 埋め込み型人工心臓に関わる耐久性試験法の調査と実証試験
  4. 埋め込みに関わる胸腔 3D-CT データベース化

### 第 2 回開発 WG 会議（平成 18 年 11 月 20 日）

- ・在宅治療に関する米国視察（10 月 15 日～22 日）の結果、チーム医療による人員体制、保守体制、及び保険制度の重要性が認識されたことが報告された。
- ・耐久性試験法への委員意見を募り、使用流体や周囲温度などについてコンセンサスをとった。
- ・TAH の扱いに関して、使用目的が同じである限りガイドラインとしては VAD の文章と共通であるという調査報告があり、意見を募ることになった。
- ・人員と解析法の不足による胸腔 3D-CT データベース化は、今年度据置きを決めた。

### 第 3 回開発 WG 会議（平成 18 年 12 月 25 日）

- ・治験経験機関より在宅治療プログラムの紹介を受け、同じく国内アンケート案が提示された。
- ・耐久性試験法の実証試験の経過報告があり、回路流入口径等について指摘があり、WG 委員による実地指導を実施することになった。

### 第 4 回開発 WG 会議（平成 19 年 2 月 23 日）

- ・国内アンケート結果報告があり、臨床医は人工心臓の使用目的として自宅復帰、社会復帰まで考えていることが明らかになった。
- ・WG 報告案の討議、特に在宅治療のまとめに関する討議を行い、提言とするよりも補足（ANNEX）にする方向で調整することになった。

## A2. 自宅復帰に関する調査報告

### A2.1 米国での在宅治療に関する視察報告

#### A2.1.1 コロンビア大学・ニューヨークプレスビテリアン病院 (New York-Presbyterian Hospital)

日時：2006年10月16日

施設対応者：Fellow doctor, 2 VAD Nurse Practitioners

#### LVAD装着患者

- 1) 在宅9名(最大15名)：平均12~13名程度
- 2) 院内5名

現在、HeartMate XVE, HeartMate 2, Thoratec IPVADで在宅を行っており、VentraAssistの使用も開始しているが、これは退院させることが許可されていないので院内で管理を続けている。

#### 在宅管理における要点

Key Word：チーム医療

コロンビア大学・ニューヨークプレスビテリアン病院では、下記メンバーでLVADチームを編成している。Ventricular Assist Nurse Practitionerは専従で、全体の調整を行っている。

チーム編成は下記の通り

- 心臓外科医 / 3名
- Fellow / 3名
- Nurse Practitioner (以下、NP)  
日本には無い職務で、医師の監督下診察を行い処方箋を出すことが出来る / 3名 (専従)
- Cardiologist (随時)

在宅治療においては、チームで担当することが必要であり、当初からNPをVentricular Assist NPとして専従させるようにし、患者数の増加に伴い人数を増やしてきた。

心臓外科医及びFellowは、オペのみで、ICUでの管理が終われば、その後のケアは心臓外科医と適宜協議しながら、NPが実施、外来はCardiologistが行っている

3人のNPでのシフト勤務で、常時、連絡が出来る体制にしている。

#### Destination Therapyについて

DTは、装着患者での良好なQOLを目指すものであり、状態が悪化し、良好なQOLが得られなくなった場合の対応が問題となる。また、BTTにおいても、心臓移植の対象から外れた場合、状態が悪化した場合における治療の継続が問題となる。

システム・トラブルが続いた患者が入れ替えを拒否して、自ら死を選択した例もあり、BTT及びDTにおいて、状態が悪化した場合、本人及び家族や治療を支えている人(Care Person)と協議し、了解が得られればLVADの駆動を中止することについてICを行っている。

また、そのような状況になった場合には、Ethical Committeeや精神科医も含めて、決められた手順で、承認し、実際に駆動を止めた例もある。

## 入院中のLVAD装着患者

- 1) CASE#1:HeartMate XVE装着の肥満患者  
マウンテンバイクでころんで入院、減量できなくて、移植リストに乗せられない患者
- 2) CASE#2:Thoratec IPVADで、両心補助を行ったが、RVADで種々トラブルあり、右心機能の改善も認めため、RVADを外し、現在リハビリ中。  
Bi-VADからLVADへの切り替え手術後のリハビリ中で入院中  
LVADを装着して良かったとのコメント

## 保障について

- 1) デバイスの保障について、基本的にはシステムのMalfunction以外は「保険でCoverしている」か、「患者の支払い」。
- 2) Ex-plantを希望しない患者も少なからず居る。
- 3) 全体数から見て、企業が保障するケースは少ない。
- 4) 本施設での機器のリースや費用などはVendor (製造会社がスポンサー)が管理し、保険会社と折衝している。

## 施設メモ

- 1) REMATCH 実施施設 / 1993~REMATCH 開始
- 2) 在宅治療と Care Person  
在宅患者のうち 90%が同居人あり。残り 10%患者自身のみ居住。全体の 20%が同居人の有無を問わず患者自身でのマネジメント  
\*祖父母と暮らしている男性(18歳)は、自分でケアを行い通院しており、仕事にも就いている。
- 3) 在宅治療デバイス  
現在は、HeartMate XVE が在宅治療対象となっている
- 4) 患者・家族・Care Person への退院時までのトレーニング
  - a. 内容  
退院までに、2回の病院外でのトレーニングを実施  
(日中外出し、周辺を徒歩で活動、その後宿泊でのトレーニング)
  - b. 開始時期  
手術待合室で開始、ICU から出た後の一般病棟で実施  
\* Heart House (院外の居住支援施設)といわれる宿泊可能施設が大学に近接して設置されており、宿泊でのトレーニングなどに活用されている
- 5) 病院から施設までの移動時間上限  
3時間
- 6) 運動や車の運転の可否  
基本的には許可していないが、実際には車の運転やスキーのインストラクターやマウンテンバイクを行っている患者がいる。全ては患者自身の自己判断と責任によるもの

- 7) 在宅用システムについて  
REMATCH 当時は施設のシステムを家へ持ち帰ったが、その後は Vendor がその部分を患者さんと調整・調達している
- 8) 退院後の通院頻度  
a. 1 回/週  
b. 1 回/週  
c. 1 回/月  
基本的に通院治療は、Cardiologist が担当
- 9) 在宅時のシステム内訳 (HeartMate XVE)  
a. 12 Battery  
b. Controller  
c. 24hr. Back-up Battery  
d. 24 Cable  
\* カーバッテリーによる充電について  
今のところ、推奨無し。各自必要に応じて、自宅に発電機を所有している
- 10) 退院後のケア  
a. 24hr. on-Call (20%の患者自身でのマネジメントを対象とした) システム  
b. 保険でのカバー  
• 24 時間・看護師によるケア (保険カバー無し)  
• 訪問看護 (保険カバーあり)
- 11) 訪問看護について  
Community Nurse による訪問看護は 1~3 回/週であるが、経過観察のみで処置は行わない
- 12) Community Nurse (LVAD に限らない) へのトレーニング  
Community Nurse へのトレーニングは、NP が実施
- 13) 患者識別  
連絡先リストを持ち歩いている。特定のサイン・グッズは無し
- 14) 緊急対応 (本邦では 119 に該当する #911)  
a. #911 上層部への Integrate Training  
b. Medicare (要支払い)、Private Insurance (保険カバー)
- 15) チーム構成 (上述)
- 16) 在宅治療への移行  
治験時には、プロトコルに従って入院させていた。その後市販されてから退院プログラムが構築された
- 17) システム不具合と有害事象  
a. HeartMate XVE : Hand Pumping での初動対応  
b. Volunteer Ambulance WEB からマニュアルをダウンロードして対応し、必要に応じて企業 (製造会社など) へ電話問い合わせ  
c. 対応するためには、CRP, BP など専門知識 (CRP, BP 他) が必要

- 18) Explant Pump
  - a. 治験時は、検証のため企業へ返送していた
  - b. 現在は、Malfunction が想定されている時のみ返送
  - c. 家族によっては、Explant を希望しないケースもある
- 19) 製造会社によるサポート  
Anti-Coagulant についてのサポートが重点であり、現在では Malfunction はほとんど無い
- 20) 移植待機期間  
平均的には、13wks 前後であるが、最近延びてきている  
Blood Type 0 の患者さんでは、18mo 待ちもあった
- 21) 移植と LVAD 治療は異なるコーディネータが担当
- 22) 治験と臨床  
治験コーディネータと臨床コーディネータと各々スタッフがいる
- 23) 在宅の最も懸念されるリスク
  - a. 停電（特に長時間に及ぶ場合）→停電が長期間に及ぶ場合病院の電源を用いる必要があり、住居地によっては最寄の病院へ行く
  - b. 前回のニューヨーク大停電の時には、5 名の患者さんが当病院で電源供給を行い充電した
- 24) 在宅時、最も重要なモニタリング・パラメータは？  
バッテリーの状況モニタリング
- 25) 最高年齢  
78 歳
- 26) 企業デバイストレーニングと Certification  
コロンビア大学も HeartMate XVE のトレーニング施設で、チームに対し行ってきた

最後に、LVAD による在宅治療を進めていく上で、どのようなデバイスが望ましいと考えるかとの質問に対し、「小型、メンテナンスフリーで耐久性がある、バッテリーがコンパクトで寿命が長い、安いこと」との回答であった。

## A2.1.2 アラバマ大学病院 (The University of Alabama at Birmingham)

訪問日時: 2006年10月17日 13:00-15:00

施設対応者: Registered Nurse Specialist

### UAB大学病院LVAD装着患者

- 1) 在宅 18名 (Abiomed体外設置型を含む)
- 2) 20名

### 在宅管理における要点

- 1) 在宅管理のコア
  - Clinical Nurse Specialist\*がコアとなって実施  
\*NPとは異なる。修士取得が前提
  - Family Training / Care Trainingを担当
- 2) チーム構成
  - 心臓血管外科 2 (attending) +1 (Vacantもう一人attendingが参加するが、現在空席)  
Attending Dr. (心臓外科医) 2名
  - Cardiologist 5名
  - Medical Director 1名
  - Coordinator Registered Nurse 2名
  - Biomedical Engineer, Financial Mgr., Purfusionist
  - \*LVADとしての独立チームでは無い
  - \*精神科医はチーム医療に関与していない(改善要求は継続して実施)
- 3) NP / 5名  
夜間対応 (on-call)、そのほかCentral Line処置などの対応を実施

### VAD及び移植患者病棟

- 1) VAD及び移植患者病棟 (20床)
  - 陽陰圧調節可能病室: 2
  - 前室付き / : 1室
  - 1患者: 1室
  - 全室HEPA Filter・シャワー・トイレ付
  - 全室廊下側に手洗いあり
- 2) ナース・ステーションで全ての項目をモニター
  - ナース・ステーションには、Pharmacist, Social Workerが常駐
- 3) 付添い
  - 患者家族の付添いは、1人のみ宿泊可
  - 広い部屋で家族の付き添い可能、VADでの退院が近くなると、1人に病室に泊まってもら

い、トレーニングを行っている。

4) 外来設備

隣接して、VAD及び移植患者用の外来設備あり(以前カテ室として、バイオプシーなど行っていた)、通常の救急では感染症の危険や機器の設備がない(VAD関連)、外来用ベッドが4つくらいあり

\*外来病棟とは完全に分離させている。

ICU(20室)

- 1) 最近是小児外科医が来たので小児の症例数が増加している
- 2) 20床(17床がOpen Room、3床の個室あり;長期例や感染症などで使用)小児兼用
- 3) NPはおらず、Clinicianが医師 - 看護師間のコミュニケーション対応、検査・処置を実施
- 4) モニタリング・システム  
ベッドサイドPC: X-ray in digital Viewer(Commercial available Type)

施設メモ

- 1) 退院第一症例  
1996年に第一例の退院症例
- 2) 使用デバイス  
HM I, HM II, Devacky, IVAD, PVAD, Abiomed, Incor
- 3) 小児用デバイス  
ベルリンハートのExcor(7ヶ月で埋込み)→現在10ヶ月生存。継続してICUで管理を続けている
- 4) 患者対応  
VADとHTxの患者は、別のケア体制で行っている。  
VAD患者では基本的に在宅患者が主となっている
- 5) 退院時までのトレーニング
  - a. 退院前1週間から家族とのトレーニングを開始
  - b. 2-3wks アパートで宿泊しながら、訓練して行く
  - c. 遠距離の患者の場合、"Town House\*"と言われる施設に暫くの間、居住するケースもある。  
\*地域支援により、11\$/night 2室あり、残りは45-60\$/nightで宿泊可能
- 6) 退院前に確認する居住環境  
Electrical Testerによる電源リソースの確認のみ
- 7) 在宅プログラム用Package  
製造会社他からCD-Booklet-VTRなどが用意されているが、患者の経済状況からPC, DVD-Playerを持っておらず、教育レベルを考えるとVTRが最も適しているようである。
- 8) 病院から施設までの移動時間上限  
2時間
- 9) 運動や車の運転の可否  
基本的には許可していない

- 10) 緊急対応(我が国では119に該当する#911と協力体制あり)
- 11) チーム構成(上述)
- 12) 施設におけるVAD埋込み症例数  
20~50症例/年(本年度実績 34 症例)

## A2.1.3 ピッツバーグ大学メディカルセンター・プレスビテリアン病院

訪問日 平成 18 年 10 月 20 日

### 補助人工心臓治療歴の概要

1985 年 : Jervik7 による人工心臓の臨床

1990 年 : 補助人工心臓を装着して世界最初の退院 (1 カ月自宅療養)

現 在 : 9 種類の補助人工心臓を用いた治療を行っている。

現在までに 350 人に VAD を装着

そのうち 100 人が VAD を装着して退院

そのうち一人で暮らしている人は 5 人 (5%)

### 補助人工心臓治療チームの概要

- ・ Artificial heart program は、Vital engineering という名前の組織で運営されている。
- ・ Vital engineering staff は、Medical director (R. Kormos, M.D.)、専任の Biomedical Engineer 5 人 (PhD 2 人)、専任の Nurse coordinators 2 名 (Nurse practitioner 及び Nurse が各 1 名)、循環器内科や麻酔科との連携、及び 20 人の非常勤 Biomedical Engineer (4 ポスドク、16 大卒) からなっている。

(Biomedical Engineer は国家資格ではなく、病院が決めた資格。Clinical Engineer とは異なる。Clinical Engineer は ME 機器の保守管理のみを行う。)

### Vital engineering の役割

#### 術前

- ・ 患者の選定
- ・ 家族へのコンセンサス及び教育
- ・ デバイスやコンソールの準備及びメンテナンス
- ・ 在庫調査

#### 術中

- ・ 手術室でのサポート
- ・ コンポーネントの供給
- ・ デバイスの準備
- ・ 患者及びデバイスの取り扱い ; コンソール機能

#### 術後

- ・ 手術室から引き続き患者及びデバイスの取り扱い
- ・ 家族もしくは世話する人の教育
- ・ リハビリ
- ・ 24 時間の臨床的技術的サポート

- ・オンコールの臨床的技術的質問に答える
- ・非常事態、テストや再手術のサポート
- ・データの収集

退院の準備と退院後の取り扱い

教育と能力

- ・スタッフ
- ・患者及び世話する人
- ・地元でのサポート（かかりつけ内科医や救急隊員）

チーフエンジニアの話より

- ・ Biomedical Engineer は、デバイスの点検、術前術中術後のサポート、メンテナンス、患者への技術的指導及び相談を行っている。
- ・ Biomedical Engineer は、24 時間誰かが待機している。
- ・ 退院のための患者のトレーニングは、Nurse が行う。
- ・ 緊急時には、原則メディカルセンターに来てもらうが、遠いところに住んでいる患者は、近くの病院に治療を依頼することもある。
- ・ 緊急時の救急車の要請に関しても、予め病院が救急隊員の教育指導を行っている。

#### A2.1.4 米国3施設視察まとめ（調査期間：平成18年10月15～22日）

Columbia-Presbyterian Medical Center (CPMC)

University of Alabama at Birmingham (UAB)

University of Pittsburgh Medical Center (UPMC)

##### (1) 在宅治療システムについて

調査結果として、米国では患者及び家族へのくりかえしカウンセリングが必要なため、外科医に負担をかけないように、Nurse Practitioner という VAD 治療専門職を複数名おく体制 (CPMC, UPMC) をとっている。他に、Nurse Specialist (UAB) や Biomedical Engineer (UPMC) も治療チームに加えている場合もあり、チーム体制の整備が重要との認識に至った。また VAD 患者をいきなり自宅退院させるのではなく、病院近隣の生活施設 (Town House) 借り上げによる適応訓練 (UAB) が一定期間行われている。

メーカー側も Power base unit などの在宅機器をメンテする、Vender 専門会社を設立して機器メンテのほか保険交渉まで行い、細かい退院後の世話まで医師を介しない体制をとっている。装置として、駆動装置は病院と自宅で同じ機器を使用し、健康な生存が確認できる生体状態・デバイス状態のモニタ表示を標準装備させている。

##### (2) 市販後調査データベース (INTERMACS) について

NIH グラントにより循環器デバイスに関する市販後、調査データベース構築をアラバマ大学が受託し、2006年6月から調査が始まった。入院時及び退院後の患者及びデバイスのデータベースであり、既に84件のデータが集まっている。病院（現在84施設）の臨床現場担当者によるデータベース (DB) であり、現場の負担は大きいかもしれないが、新規開発品のプレマーケティング調査には大いに役立つと考えられる。FDA は全データを閲覧できるが施設・企業側は自分のデータしか見えないようにしてある。したがって、間接的には FDA の審査促進にも役立つ。

この DB に日本も（欧州も）参加するかどうかは今後の検討事項。資料一式は次の HP に掲載されている：  
<http://www.intermacs.org>

##### (3) 収集データ

###### ・ CPMC

治療チーム：6 surgeons, 3 nurse practitioners

VAD 患者数：現時点で入院5人、退院9-15人、うち20%が一人住まい

VAD 臨床ニーズ：small, no infection, cost-effective, long-life battery

###### ・ UAB

治療チーム：Nurse specialist (コーディネータ) 及び Nurse practitioner がいる

床数：移植病棟に20床、心肺補助病棟に乳児2床を含めて20床ある

訓練施設：10ヶ月以内の退院訓練用 Town House が1棟ある

###### ・ UPMC

治療チーム：1 med. director, 5 biomed. engineers, 2 nurse coordinators, clinical interface

VAD 患者数：累積で入院250人、退院100人、うち5%が一人住まい

## A2.2 欧州での在宅治療に関する調査報告

### A2.2.1 North Rhine-Westphalia Ruhr University of Bochum (Bad)

#### (a) 初期の患者管理

時期：1994-1995

装置：Novacor

対象：8例が週1末から203日の退院。5例がリハビリセンター、4例が週末自宅に、3例は自宅（203, 100, 99日）2名は仕事に復帰

出典：Fey O, El-Banayosy A, Arosuglu L, Posival H, Korfer R “Out-of-hospital experience in patients with implantable mechanical circulatory support Present and future trends” EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY Vol 11 Suppl , pS51-3 1997

#### 1. 患者にかかる費用が概ね半減

#### 2. 最も重要なことは外来診療を保証することと有効な在宅治療時のモニタリング

For this reason patient, family members and family doctor were introduced in the function and power management of the system, patient wound care, dealing with alarm situations, how to behave in an emergency situation, and who and when to call for help. The training included changing of important technical parts such as the Compact Controller

#### 3. 日々の血圧、体温、体重、ポンプ拍動数、流量、ストロークボリュームを患者自身が記録

#### 4. 週一回Quick's self testを実施、顕著な逸脱があった場合はICUに患者がコンタクト

#### 5. 最初の一ヶ月は診断のために週一のFamily doctor の訪問を推奨

#### 6. ケーブル口のケアは、2日ごとに家族またはFamily doctorが交換

#### 7. 現状では、最初の一ヶ月は10日ごとにLVAD operatorが患者を訪問、その後は一月ごと。このときShort clinical, 神経学的・精神的診断, ケーブル口検査, a complete VAD function checkを実施

#### 8. 6週ごとに患者は移植センターを訪問。このとき echocardiography, X-ray, ECG, clinical examination, neurological/psychological examination, wound inspection, laboratory tests, detailed conversation between the VAD team and the patient を実施。

#### (b) 在宅患者管理のプロトコール

時期：1994-2006

装置：Novacor, HeartMate, ThoratecVAD, LionHeart, CardioWest TAH, DuraHeart, CorAide

対象：163人の在宅患者Novacor (70), HeartMate (28), ThoratecVAD (19), LionHeart (5), CardioWest TAH (21), DuraHeart (7), CorAide (13)

出典：International Society for Heart and Lung Transplantation, 26th Annual Meeting and Scientific Sessions Apr 5-8, Madrid におけるEl Banayosy氏の発表スライドより

#### PATIENTS SELECTION CRITERIA

- ・ Patients fully recovered and ambulatory

- No end-organ failure
- Partial recovery of left ventricle
- NYHA < III status
- Adequate family support
- Participation in intensive training program

#### Out Of Hospital TRAININGS PROGRAM(PATIENTS; FAMILY MEMBERS;HOME DOCTORS)

##### OBJECTIVES

- How to operate the system under routine conditions
- How to troubleshoot under irregular conditions
- Self testing and documenting of INR, BP, body temperature
- Caring of driveline exit site

#### Out Of Hospital Protocol (History)

- Patient discharge accompanied by VAD-Coordinator
- At home teaching for the family doctor and other ambulatory caregivers
- Frequent home visits (every 4 weeks) or as it needed
- In hospital ambulatory examination @ 3months (Lab.,
- Echo, Chest X-Ray, Technical examination, Exercise test, Exit site or driveline examination and redressment)

#### Out Of Hospital Protocol (Today)

- Patient discharge accompanied by family member or care givers
- First ambulatory examination @ 14 days (consultation and lab.)
- 2nd ambulatory examination @ 4-6 weeks (recovery evaluation protocol, echo, hemodynamic exercise tests including RH cath, lab, EKG, chest X-ray)
- 3rd ambulatory examination after other 4-6 weeks for recovery patients otherwise after 3 months

## A2.2.2 University of Viennaにおける在宅治療経験

時期：1998-2000

装置：DeBakey VAD

対象：10例中3例が退院

1例目の退院患者は5日目に食事制限への不服従から抗凝固療法が必要となり再入院。活動度が増すにつれ後負荷が増加し、ポンプ流量が減少するとともに右心機能が低下し、体重が10kg増え利尿のため再度入院退院するも腎機能低下により3度入院となり、肺炎を伴う感染からMOFで死亡

出典：\*Georg M. Wieselthaler, \*Heinrich Schima, †Martin Dworschak, ‡Michael Quittan, ‡Martin Nuhr, \*Martin Czerny, \*Gernot Seebacher, \*Leopold Huber, \*Michael Grimm, and \*Ernst Wolner “First Experiences with Outpatient Care of Patients with Implanted Axial Flow Pumps”

### Basic monitoring parameters in home patients with the MicroMed-DeBakey VAD

#### Patient self-monitoring

Frequency of registration	Parameters
Twice a day	Blood pressure (with ultrasound system, if required) *血流確認のため、超音波センサーを提供 Heart frequency INR (with Coagu-Check) Body temperature (as early indicator of infections) Pump parameters (speed, flow, power)
Once a day	Daily Weight (as early indicator of fluid imbalance)
Every 2nd day	Data transfer of pump parameters and event lists

#### Routine examinations in outpatient care facility

Frequency of examination	Parameters
3 times a week	Laboratory chemistry: RBC, WBC, CRP, creatinine, BUN, LDH, GOT, GPT, plasma free Hb, Na, K, TT, INR
Once a week	Chest x-ray, echocardiography

## A2.2.3 Bad Oeynhausen 心臓センターにおける LVAD 退院プログラム

### 1. LVAD欧州臨床試験（26例）における退院実績

デバイス : DuraHeart

退院率 : 73% (19/26、死亡7例を除くと100%)

平均入院日数（埋込み手術-退院） : 45±26日 (28-147日)

### 2. 臨床試験プロトコールにける退院可否要件

Patients may be discharged from the hospital after they have satisfactorily been rehabilitated. A Hospital Discharge Form will be completed.

To be considered for discharge during this study, a patient must:

- Have been hospitalized for at least 14 days after DuraHeart implantation;
- Have no medical conditions that preclude release from the hospital, such as serious infection, persistent right ventricular dysfunction, severe neurologic deficit, etc.;
- Have adequate wound healing;
- Have been determined to be NYHA Class III or better by an independent assessor, and be able to perform physical activity that would allow the patient to function at home;
- Have normal or consistent renal and hepatic function without symptoms;
- Have a normal nutritional level;
- Demonstrate that he/she is emotionally and socially prepared for discharge;
- Identify a caregiver or caregivers to provide continual assistance and support;
- Be willing and able to return to the implanting center for evaluation at the intervals defined in the protocol;
- Be willing and able to record daily pump parameters and other status information as defined in the protocol;
- Successfully complete training, along with the caregiver(s), on device operation, troubleshooting, and emergency management;
- Be personally able and have a caregiver or caregivers able to change the exit site dressing.

#### <参考資料>

##### (1) Hospital Guide

###### Chapter 9: Patient Management

- Anticoagulation
- Exit Site and Wound care
- Patient Hygiene

###### Chapter 10: Patient Education and Discharge

- Checklist for patient education and discharge

##### (2) Patient & Caregiver Guide

### (3) DuraHeart Patient Card

#### 3. Bad Oeynhausen心臓センターにおける退院プロトコル

##### 1) 病院スタッフとその役割

- ・ 病棟担当医師：患者及び家族とのリレーションシップ構築、患者の病歴・社会環境調査、診察・検査、抗凝固療法セルフテスト指導、ファミリードクターへの紹介状
- ・ VADコーディネータ：患者及び家族とのリレーションシップ構築、患者の病歴・社会環境調査、VAD埋込み前より患者と家族・ケアギバーに在宅管理指導開始、デバイスパラメータ記録と患者への記録指導、患者・家族・ケアギバー・ファミリードクターへのデバイスマネジメント・トラブルシューティング、ケーブル出口ケア指導、緊急カード携帯指導
- ・ フィジオセラピスト：術後リハビリ
- ・ ソーシャルワーカー：患者の社会環境チェック、保険償還相談・アレンジメント、外来通院手段手配
- ・ 病棟看護師：日々の患者トレーニング、デバイスマネジメント指導・観察、衛生管理指導、抗凝固療法セルフテスト・投薬量自己調節指導及び記録、患者の精神状況チェック

##### 2) 術前より患者、家族とのリレーションシップ構築：担当医師、VADコーディネータ、看護師、ソーシャルワーカー

##### 3) デバイストレーニング

- ・ 一般病棟に移動直後から開始（VADコーディネータ、必要に応じて企業のフィールドクリニカルスペシャリスト）
- ・ 退院までに最低3回のフルトレーニング

##### 4) 抗凝固療法（INR）セルフチェック

- ・ ワーファリン投与開始後5日目より開始（病棟医師）

##### 5) リハビリ（フィジオセラピスト）

- ・ 一般病棟移動後より開始
- ・ 病院内外歩行・エルゴメーター
- ・ 6分歩行・マッサージ・階段昇降

##### 6) 退院時チェック項目（担当医が判断）

###### 患者のreadinessチェック

- ・ トラブルシューティングを含めたデバイストレーニングの完了（患者及び家族、ケアギバー）
- ・ 重要臓器障害が無い
- ・ 感染が無い
- ・ NYHA ClassII以下である
- ・ INRセルフテストと投薬量自己管理
- ・ ケーブル出口ケア
- ・ 緊急カード携帯
- ・ 通常病院より2-3時間以内に居住
- ・ ファミリードクターへの紹介状
- ・ 退院承諾書にサイン

## 退院前検査

- ・ 胸部X線
- ・ 心電図、エコー
- ・ 血液、生化学検査
- ・ バックアップを含めたデバイスの確認
- ・ QOL

## 7) 退院後

- ・ 4-6週毎の外来通院
- ・ ケーブル出口ケア：通常1回/週（感染が無い場合）
- ・ 家族、ファミリードクター、またはホームケアナース（保険でカバー）
- ・ 緊急時の病院への搬送：ソーシャルワーカー、VADコーディネーターが手配
- ・ 24時間オンコール体制

## A2.3 国内アンケート

### A2.3.1 在宅治療アンケート調査票

#### 1. 目的

本アンケート調査は、我が国における補助人工心臓装着症例の自宅復帰・社会復帰の現状を明らかにし、Destination Therapy を含めた長期補助人工心臓患者の QOL の向上を目指した補助人工心臓在宅療養プログラムを促進するための関係者の意見を集約することにある。

#### 2. 定義

##### 2.1 在宅療養

在宅療養とは、患者が退院して日常生活を営むために使用する場所で主として起臥寝食する場所（住居）を確保して、そこを本拠に療養生活を送ることをいう。

##### 2.2 外泊

外泊とは、患者が退院せず、病院にベッドを確保したまま（個室か多人数部屋かを問わない）、連続して3日以内（2泊3日以内）の期間、病院敷地外の場所に宿泊することをいう。

##### 2.3 外出

外出とは、患者が院内療養中、病院敷地外の場所に移動することをいう。

##### 2.4 介護者

介護者とは、原則として、患者の住居に同居して責任をもって介護することができる患者の家族とする。

アンケート回答欄

ご芳名	
ご芳名(実務担当者*)	
ご施設・ご所属	
電話番号	
FAX 番号	
E-mail アドレス	

\*実務担当者がおられれば、ご芳名をお書きください。

1. 自宅復帰プログラム

1-1 自宅復帰プログラムは必要と考えますか？
<ul style="list-style-type: none"> <li>① 全ての VAD 装着症例に必要である。</li> <li>② 心臓移植待機に必要である。</li> <li>③ Destination therapy に必要である。</li> <li>④ 自宅復帰プログラムは現時点では必要ではない(将来は必要)。</li> <li>⑤ 自宅復帰プログラムは現時点・将来ともに必要ではない</li> <li>⑥ その他のご意見(</li> </ul>

1-2 自宅復帰プログラムの目標をどのように考えますか？
<ul style="list-style-type: none"> <li>① 自宅へ外出</li> <li>② 自宅へ外泊(1-2泊程度)</li> <li>③ 自宅退院</li> <li>④ 社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)</li> <li>⑤ その他のご意見(</li> </ul>

1-3	自宅復帰プログラム(文章となっているもの)を作成していますか？
①	特定のデバイスにおいてプログラムを作成している
②	一般的なデバイスで作成している
③	自宅復帰プログラムは企業のプログラムに依存している
④	現在作成中である
⑤	現時点では自宅復帰プログラムはない
⑥	その他のご意見(

2. 自宅復帰プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

2-1	自宅復帰プログラムは誰が作成しましたか？(複数回答 可)
①	医師
②	看護師
③	臨床工学技士
④	理学療法士
⑤	事務職員
⑥	デバイス製造企業
⑦	その他( )

2-2	現時点で自宅復帰プログラムを実施(一時外出を含む)していますか？
①	実施している(これまで何名の症例が自宅復帰されましたか。 )名)
②	実施していない
③	近日中に実施予定である
④	その他( )

2-3	自宅復帰プログラムを実施しているデバイスの選択
①	埋め込み型 VAD (Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvic 2000 など)
②	体外設置型 VAD (東洋紡 VAD など)
③	埋め込み型 VAD と体外設置型 VAD の両方
④	現在のデバイスでは自宅復帰プログラムを実施は困難

⑤ その他のご意見(

2-4 自宅復帰プログラムは誰が患者・家族に指導しますか？ また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか？(複数回答 可)	指導比率 (凡そで回答下さい)
① 医師	( %)
② 看護師	( %)
③ 臨床工学技士	( %)
④ 理学療法士	( %)
⑤ 事務職員	( %)
⑥ デバイス製造企業	( %)
⑦ その他	( %)
( )	

### 3. 在宅プログラムの現状と将来

3-1 貴院で、これまでの補助人工心臓装着症例数は？ また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか？

補助人工心臓	症例数	外出プログラム	外泊プログラム	在宅プログラム
東洋紡		可能 不可	可能 不可	可能 不可
日本ゼオン		可能 不可	可能 不可	可能 不可
HeartMate IP		可能 不可	可能 不可	可能 不可
HeartMate VE		可能 不可	可能 不可	可能 不可
Novacor LVAD		可能 不可	可能 不可	可能 不可
Jarvik		可能 不可	可能 不可	可能 不可
EVAHEART		可能 不可	可能 不可	可能 不可
その他( )		可能 不可	可能 不可	可能 不可
計				

3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか？ これまで何症例で実施しましたか？

(症例数は、外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。)

プログラム	症例数	補助人工心臓の種類
外出		東洋紡( 例)、HM LVAD( 例)、Novacor( 例)、Jarvik( 例)
外泊		HM LVAD( 例)、Novacor( 例)、Jarvik( 例)、その他( 例)
在宅(退院)		HM LVAD( 例)、Novacor( 例)、Jarvik( 例)、その他( 例)

3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件  
どの適用条件が必要項目と考えていますか？

在宅プログラム適用条件	貴院の方針(*複数回答可)
装着後外出実施時期	①1ヶ月以後、②2ヶ月以後、③3ヶ月以後、④( )ヶ月以後
外出範囲(病院到着時間)	①1時間以内、②2時間以内、③( )時間以内、④特に制限はない
介護者の付き添い	①必須、②状態による、③不要
患者・家族の同意	①患者・家族ともに必須、②患者だけでよい
NYHA 心機能クラス*	①I、②II、③III、④IV
血液抗凝固療法の安定	①必須、②状態による、③不要
運動能力	①自立歩行可能、②介助歩行可能、③車椅子移動が可能、④その他
精神状態の安定	①必須、②状態による、③不要
感染徴候の完全消失	①必須、②状態による、③不要
腎機能の正常化	①必須、②状態による、③不要
肝機能の正常化	①必須、②状態による、③不要

3-4 外出、外泊、在宅(退院)プログラム等の以下の訓練内容は必須ですか？

訓練	評価項目(必須項目の追加があれば記載ください)	訓練の要・不要
病院内訓練	①機器の取扱トレーニング	①必須、②不要
	②皮膚貫通部ケアトレーニング	①必須、②不要
	③シャワー浴トレーニング	①必須、②不要
	④緊急時の対処方法トレーニング	①必須、②不要
	⑥患者日記の記入トレーニング	①必須、②不要
	(追加)	

病院外訓練 A段階 医療従事者を伴う外出	①患者・介護者共に外出中にバッテリーの交換ができること。	①必須、②不要
	②公共交通機関バス、タクシー、電車等に問題なく乗れること。	①必須、②不要
	③外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと。	①必須、②不要
	④患者及び介護者が B 段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要
	(追加)	
病院外訓練 B段階 医療従事者を伴わない 外出	①医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントロールの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること。	①必須、②不要
	②患者及び介護者が C 段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要
	(追加)	
病院外訓練 C段階 医療従事者を伴う一時 帰宅	①各部屋の構造、備品が LVAD 装着患者の支障になっていないこと。	①必須、②不要
	②住居でシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要
	③自宅で皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要
	④就寝時に支障がないことを確認する。	①必須、②不要
	⑤自動車や自家発電機等緊急時の電力確保の方法が確立されている。	①必須、②不要
	⑥無停電装置が使用できる。	①必須、②不要
	⑦患者及び介護者が D 段階に移行する意思があること。	①必須、②不要
	⑧医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い目処として 2 時間以内で到着できること。	①必須、②不要
	(追加)	
病院外訓練 D段階 医療従事者を伴わない 2泊3日の試験外泊	①患者日記が正しく付けられる。	①必須、②不要
	②電源管理ができる。	①必須、②不要
	③患者と介護者のみでシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要
	④皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要
	⑤就寝がスムーズにできる。	①必須、②不要

3-5 病院外訓練 D段階が完了した時点で、退院プログラムに移行する際の患者・家族のトレーニングに関する追加条件があれば、記載ください。

1	
2	
3	
4	

3-6 その他、外出、外泊、在宅(退院)プログラムについてのご意見をなんでも記載ください。

--

**A2.3.2 在宅治療アンケート集計結果 (回答率：18/34)**

施設番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----

1. 自宅復帰プログラム

1-1 自宅復帰プログラムは必要と考えますか？		肯定割合																
① 全てのVAS装着症例に必要である。		0.500		1	1	1	1		1				1			1		1
② 心臓移植待機に必要である。		0.389						2				2		2			2	
③ Destination therapy に必要である。	3	0.278						3				3			2		2	3
④ 自宅復帰プログラムは現時点では困難である(将来は必要)。		0.056							4									
⑤ 自宅復帰プログラムは現時点・将来ともに必要ではない		0.000																
⑥ その他(現時点では、在宅可能なシステムは心臓移植待機に必要である。現存システムに対しては、在宅可能なシステムへの発展を進める。今後DIに必要である。)		0.056										6						
		1.279	合計															
1-2 自宅復帰プログラムの目標をどのように考えますか？		肯定割合									記入なし							
① 自宅へ外出		0.000																
② 自宅へ外出(1-2泊程度)		0.111												2				
③ 自宅退院	3	0.556	3			3	3	3	3				3	3	2		3	
④ 社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)		0.333											4	4	4			
⑤ その他(自宅では無理ではありませんか。共同生活できる施設を考慮したほうが良いと思います。)		0.056								5						4		4
		1.056	合計															
1-3 自宅復帰プログラム(文章となっているもの)を作成していますか？		肯定割合																
① 特定のデバイスにおいてプログラムを作成している		0.167				1	1						1					
② 一般的なデバイスで作成している		0.056										2						
③ 自宅復帰プログラムは企業のプログラムに依存している		0.000																
④ 現在作成中である		0.056			4													
⑤ 現時点では自宅復帰プログラムはない		0.722		5	5				5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
⑥ その他(ご意見)		0.222																
		1.000	合計															

2. 自宅復帰プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

2-1 自宅復帰プログラムは誰が作成しましたか？(複数回答 可)		作成者割合																
① 医師		0.222				1	1					1	1					
② 看護師		0.167				2						2	2					
③ 臨床工学技士		0.167				3	3						3					
④ 理学療法士		0.111				4	4											
⑤ 事務職員		0.000																
⑥ デバイス製造企業		0.056						6										
⑦ その他(コーディネータ)		0.222				7	7					7	7					
		0.945	合計															
2-2 現時点で自宅復帰プログラムを実施(一時外出を含む)していますか？		総数																
① 実施している(これまで何名の症例が自宅復帰されましたか。____名)		24					8					記入なし	9	7				
② 実施していない						2												
③ 近日中に実施予定である																		
④ その他(トレーニング中 名)		1											1					
2-3 自宅復帰プログラムを実施しているデバイスの選択		選択割合																
① 埋め込み型VAS(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvic 2000など)		0.167					1						記入なし	1	1			
② 体外設置型VAS(東洋紡VASなど)		0.056					2											
③ 埋め込み型VASと体外設置型VASの両方		0																
④ 現在のデバイスでは自宅復帰プログラムを実施は困難		0.056							4									
⑤ その他(ご意見)		0.279	合計															

2-4 自宅復帰プログラムは誰が患者・家族に指導しますか？ また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか？(複数回答 可)		指導比率 (凡そで回答下さい)	指導割合(%)															
① 医師	( %)	17.50			20	20							記入なし	記入なし	10	20		
② 看護師	( %)	15.00			0	0									40	20		
③ 臨床工学技士	( %)	16.25			20	20									5	20		
④ 理学療法士	( %)	11.25			20	20									5	0		
⑤ 事務職員	( %)	0.00			0	0									0	0		
⑥ デバイス製造企業	( %)	10.00			20	20									0	0		
⑦ その他(コーディネータ)	( %)	27.50			20	20									40	30		
⑧ その他(CRC)	( %)	2.50														10		
		100.000	合計															

3. 在宅プログラムの現状と将来

3-1 貴院で、これまでの補助人工心臓装着症例数は？

補助人工心臓	症例数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
東洋紡	334	1	0	2	10	80	15		2	2	10	5	54	118	10	3	3	11	6	2
日本ゼオン	7	0			0	1	3			3			0					0	0	
HeartMate IP	17				0	5	0						12					0	0	
HeartMate VE	7				0	1	1						2	3				0	0	
Novacor LVAS	24				0	0	0						18	4				2	0	
Jarvik	3				0	0	0						3					0	0	
EVAHEART	6				0	4	0						0	2				0	0	
その他(Abiomed)	6								6											
計	404	1	0	2	10	91	19		2	11	10	5	89	127	10	3	3	13	6	2

施設番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか？																		
補助人工心臓	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
東洋紡	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
	0.50																	
	0.28																	
	0.00																	
日本ゼオン	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
	0.20																	
	0.00																	
HeartMate IP	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
	0.60																	
	0.60																	
	0.40																	
HeartMate VE	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
Novacor LVAS	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
Jarvik	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
EVAHEART	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可
その他(Ablomed)	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可	可能	不可

3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか？  
 これまで何症例で実施しましたか？(症例数は、外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。)

プログラム	症例数	補助人工心臓の種類	実施した症例数
外出	7	東洋紡	7
		HM LVAS	4
		Novacor	2
		Jarvik	0
		EVAHEART	3
外泊	0	HM LVAS	0
		Novacor	1
		Jarvik	0
在宅(退院)	7	HM LVAS	0
		Novacor	7
		Jarvik	3
		EVAHEART	1

0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件  
 どの適用条件が必要項目と考えていますか？

在宅プログラム適用条件	貴院の方針	該当割合
装着後外出実施時期	①1ヶ月以後、	0.471
	②2ヶ月以後、	0.118
	③3ヶ月以後、	0.412
	④( )ヶ月以後	0
外出範囲(病院到着時間)	①1時間以内、	0.294
	②2時間以内、	0.353
	③( )時間以内、	0
	④特に制限はない	0.294
	⑤その他(患者の状態により延長)	0.063
介護者の付き添い	①必須、	0.765
	②状態による、	0.235
	③不要	0
患者・家族の同意	①患者・家族ともに必須、	0.941
	②患者だけでよい	0.059
NYHA心機能クラス*	① I、	0.412
(*複数回答可)	② II、	0.941
	③ III、	0.059
	④ IV	0.059
血液抗凝療法法の安定	①必須、	0.706
	②状態による、	0.235
	③不要	0.059
運動能力	①自立歩行可能	0.765
	②介助歩行可能	0.118
	③車椅子移動が可能、	0.118
	④その他	0
精神状態の安定	①必須、	0.882
	②状態による、	0.118
	③不要	0
感染徴候の完全消失	①必須、	0.706
	②状態による、	0.294
	③不要	0
腎機能の正常化	①必須、	0.412
	②状態による、	0.588
	③不要	0
肝機能の正常化	①必須、	0.412
	②状態による、	0.588
	③不要	0

合計	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1.000	3	3	3	3	3	2	2											
1.000	1	2	2				1				1						1	1
1.000	1	2	1	1	1	1	1				1	1	1	2	1	1	1	1
1.000	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	1	1	1	1	1
1.471	2	2	2	2	2	2	2				2	2	2	2	2	2	2	2
1.000	1	2	2	1	1	1	1				1	1	1	1	2	1	1	1
1.000	1	1	1	1	1	1	2				1	1	1	2	1	1	1	1
1.000	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	1	1	1	1	1
1.000	2	1	2	1	1	1	2				2	2	2	2	2	2	2	2
1.000	2	1	2	1	1	1	2				2	2	2	2	2	2	2	2



## A2.4 臨床試験プログラム

### A2.4.1 在宅治療プログラム概要（遠心ポンプ）

#### 1. 目的

本プログラムは、補助人工心臓を装着した患者が、医療従事者を伴わずに院外で安全に療養生活できることを目的とする。

#### 2. 適用範囲

本プログラムは、補助人工心臓の植込み手術後1ヵ月を経過した時点以降で、患者及びその介護者が本プログラムへの参加に同意することを確認でき、医師が本プログラムの適用につき許可した者について適用する。

なお、患者が介護者の付添いを伴わずに外出・外泊・在宅療養することは、患者の安全性と緊急時の対応可能性を考慮して許容しないこととする。

#### 3. 定義

##### 3.1 在宅療養

在宅療養とは、患者が退院して、日常生活を営むために使用する場所で主として起臥寝食する場所（住居）を確保してそこを本拠に療養生活を送ることをいう。

##### 3.2 外泊

外泊とは、患者が退院せず、病院にベッドを確保したまま（個室か多人数部屋かを問わない）、連続して3日以内（2泊3日以内）の期間、病院敷地外の場所に宿泊することをいう。

##### 3.3 外出

外出とは、患者が院内療養中、病院敷地外の場所に移動することをいう。

##### 3.4 介護者

介護者とは、原則として、患者の住居に同居して責任をもって介護することができる患者の家族とする。

#### 4. 本プログラム適用条件

補助人工心臓の植込み後1ヵ月以上経過した時点で、医師は、以下の条件を満たしたと判定した場合に、本プログラムの適用を開始することとする。但し退院は補助人工心臓の植込み後3ヵ月以上経過した時点とする。

##### 4.1 患者の全身状態

患者の全身状態に関して、下記の項目のすべてに該当していること。

術後1ヵ月以上を経過して本装置による補助循環を継続していること。

NYHA 機能クラス分類がⅠ又はⅡに改善されていること。但しNYHA 機能クラス分類がⅡで退院する場合は、循環作動薬に依存していないこと。

血液抗凝固療法及び抗血小板療法が安定していること。

術後リハビリテーションが終了（補助人工心臓術後 ADL 拡大チャートに定める“ステップ7（院外フリー）”まで終了していること）し、日常生活動作が可能であること。

本プログラム実施に支障をきたすような恐れのある精神異常が認められないこと。

入院処置を要する感染兆候が認められないこと。

#### 4.2 本プログラム参加同意書の取得

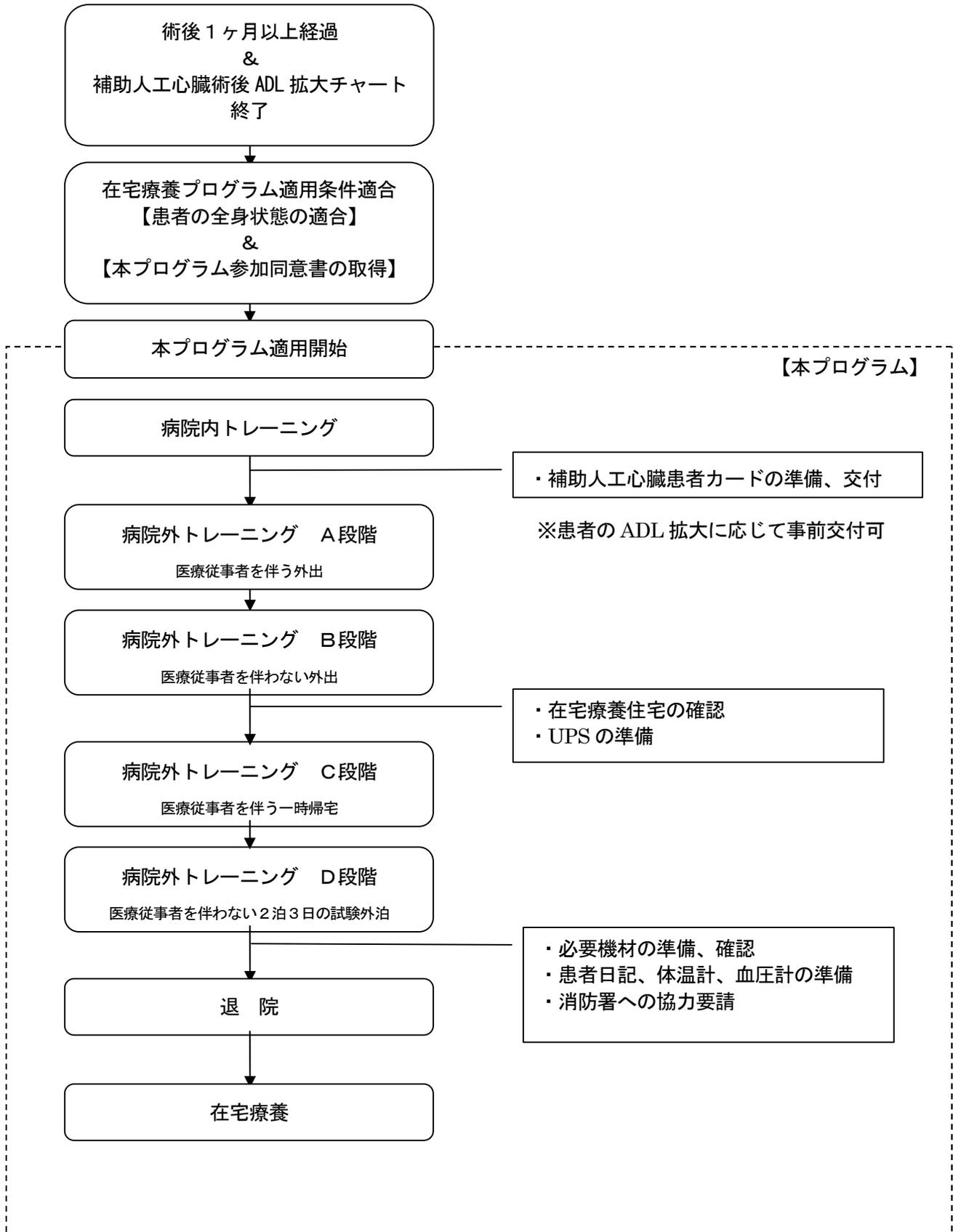
医師は、本プログラム・患者用取扱説明書を用いて、患者とその家族及び介護者となるべき者に、本プログラムの具体的内容について十分に説明し、患者とその家族の自由意思による本プログラム参加同意書及び介護者となるべき者の自由意思による本プログラム参加同意書の両方を取得する。

#### 5. 本プログラムの中止について

以下に該当する場合は、本プログラムの進行を中止することとする。中止した場合には、患者は引続き院内療養を継続する、もしくは退院している場合には再入院することとする。なお、本プログラムの中止は治験の中止を直ちに意味するものではない。

- (1) 患者もしくは介護者から本プログラム参加の中止を申し入れられたとき。
- (2) 患者の容態が悪化し、本プログラムの継続が不可能となったとき。
- (3) 本プログラムの進行が全うできる見込みが認められなくなったとき。
- (4) 患者と同居して介護する介護者がいなくなったとき。
- (5) その他、医師が本プログラムを中止する必要があると認めたとき。

6. 本プログラムの適用手順



## 7. 病院内トレーニング

### 7.1 機器の取扱トレーニングと評価

医療従事者は、患者用取扱説明書に基づいて、補助人工心臓システムの理解、電源管理、日常の点検、トラブルシューティング、緊急時のバックアップコントローラの使用方法等、機器の取扱に関するトレーニングを患者及び介護者に実施する。

ここでは、製造販売会社が別に用意するペーパーテスト（補助人工心臓在宅療養確認テスト）と機器の取扱に関する実技試験（電源管理、日常の点検、緊急時のコントローラ交換）によって、在宅療養に必要な機器取扱が可能であるか評価を行う。ペーパーテストは70点以上の得点をもって合格とする。

### 7.2 皮膚貫通部ケアトレーニングと評価

医療従事者は、患者用取扱説明書及び当該医療機関の定める処置手順に従い、貫通部ケアのトレーニングを患者と介護者に実施する。

ここでは、医療機関が別に用意するペーパーテストと実技試験によって、在宅療養に必要な皮膚貫通部のケアが可能であるか評価を行う。

### 7.3 シャワー浴と評価

医療従事者は、患者用取扱説明書に従い、シャワー浴のトレーニングを患者及び介護者に実施する。

ここでは、シャワー浴の実技試験によって、患者及び介護者が在宅療養に必要なシャワー浴が可能であるか評価を行う。

### 7.4 緊急時の対処方法

緊急時（自然災害、停電、容態急変時等）、患者がとる行動を医療従事者と患者及び介護者間で打ち合わせを行い、緊急時の対応方法を決定する。

### 7.5 その他患者ないし介護者が行う患者日記の記入トレーニング

医療従事者は、退院して在宅療養となってから患者自身ないし介護者が毎日記入することとなる「補助人工心臓患者日記」を漏れなく記入できるようにするため、製造販売会社が用意する血圧計と患者所有の体温計を用いてバイタルサイン（体温・血圧・脈拍）の測定方法、皮膚貫通部の状態観察の方法、コントローラのLCD表示部に表示されるポンプ回転数・消費電力の読み取り方法、コントローラのクールシール窓からクールシール液色を観察する方法などについて説明を行い、実際に「補助人工心臓患者日記」に記入させ適切に記入ができるか評価を行う。

なお、バイタルサインの測定に使用する血圧計は製造販売会社が用意し、無償で貸与することとする。

## 8. 病院外トレーニング

上記「7. 病院内トレーニング」に定めるトレーニングのすべてが完了したと医師が判定した場合には、以下の病院外トレーニングを実施する。

病院外トレーニングは、以下のとおり4段階で順次行う。次の段階への移行判定は、医師が行う。

### 8.1 A段階—医療従事者を伴う外出

医療従事者が同行して、介護者とともに患者を外出させ、最低 30 分以上、自由に移動する。この段階の外出は 3 回以上行うこととし、以下に定める基準をクリアすることが確認できた時点で A 段階は合格と判定する。

#### 【A 段階合格基準】

- a) 患者・介護者共に外出中にバッテリーの交換ができること。
- b) 公共交通機関バス、タクシー、電車等に問題なく乗れること。
- c) 外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと。
- d) 患者及び介護者が B 段階に移行する意思があると認められること。

### 8.2 B段階—医療従事者を伴わない外出

医療従事者を同行させずに、患者と介護者だけで、医療機関から公共交通機関（航空機を除く）で 1 時間程度の範囲内で、自由に移動する。この段階の外出は 2 回以上行うこととし、以下に定める基準をクリアすることが確認できた時点で B 段階は合格と判定する。

この段階では医療従事者の同行がないため、患者が急変するなどの緊急事態が発生した場合に、直ちに対処し、または、医療機関に戻るができるよう、医療機関との連絡方法について予め決めておくこととする。

#### 【B 段階合格基準】

- a) 医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントローラの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること。
- b) 患者及び介護者が C 段階に移行する意思があると認められること。

### 8.3 C段階—医療従事者を伴う一時帰宅

医療従事者を同行させて、患者と介護者がともに、患者の在宅療養を予定する住居に一時的に帰宅ないし滞在する。滞在する時間は 1 時間以上とし、原則として同日中に医療機関に戻ってくる。この段階は最低 1 回以上行うこととし、以下に定める基準をクリアすることが確認できた時点で C 段階は合格と判定する。

なお、同行する医療従事者は、この一時帰宅に際し、在宅療養用の住居の構造や環境が在宅療養に相応しいかどうかの確認と患者及び介護者が在宅療養中に住居内で行う生活行動やケアが適切にできるかを確認する。また、同行する医療従事者は、製造販売会社が別に用意する自家発電機及び UPS（無停電源装置）が使用可能であることを確認し、また、その取扱方法について患者及び介護者に十分に説明を行うこととする。

また、同行した医療従事者が下記 C 段階合格基準に十分適合し合格した旨を医師に報告し、報告を受けた医師が認めた場合に限り引き続き、D 段階を実施することが出来る。この場合は医療従事者が居住所在地から医療機関への所要時間が約 2 時間以内であることを確認すること。

#### 【C 段階合格基準】

- a) 各部屋の構造、備品が LVAD 装着患者の支障になっていないこと。
- b) 住居でシャワー浴が問題なくできる。

- c) 自宅で皮膚貫通部のケアができる。
- d) 就寝時に支障がないことを確認する。
- e) 自動車や自家発電機等緊急時の電力確保の方法が確立されている。
- f) UPS が使用できる。
- g) 患者及び介護者がD段階に移行する意思があること。
- h) 医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い目処として2時間以内で到着できること。

#### 8.4 D段階—医療従事者を伴わない2泊3日の試験外泊

患者と介護者のみで2泊3日の試験外泊を行う。この外泊期間中、患者ないし介護者は患者日記と体温計・血圧計を携行し、患者日記に記入する（この患者日記に記述された内容は原資料の扱いとするため、外泊先から医療機関に戻ってきた際に、医療従事者に返し医師に署名、捺印をもらう）。なお、ここでの外泊先は、原則として、在宅療養を予定する住居とするが、これによることができない事情がある場合には、在宅療養の住居所在地に関する制限の範囲内での宿泊も可とする。この段階は1回以上行うこととし、以下に定める基準をクリアすることが確認できた時点でD段階は合格と判定する。

##### 【D段階合格基準】

- a) 患者日記が正しく付けられる。
- b) 電源管理ができる。
- c) 患者と介護者のみでシャワー浴が問題なくできる。
- d) 皮膚貫通部のケアができる。
- e) 就寝がスムーズにできる。
- f) 患者と介護者が退院する意思がある。

#### 9. 在宅療養の準備

在宅療養を開始するにあたり、以下の事項について準備を完了することとする。

##### 9.1 病院外トレーニング A 段階の開始までに準備を完了すべき事項

###### (1) 補助人工心臓患者カードの準備・交付

医療機関は、所定の補助人工心臓患者カードに必要事項を記入して、患者に常時携帯させる補助人工心臓患者カードを準備し、患者に交付する。

##### 9.2 病院外トレーニング C 段階の開始までに準備を完了すべき事項

###### (1) 在宅療養住居の確認

患者は、以下の条件に適合する住居を確保する。以下の条件を満たせない事項がある場合には、必要な範囲で住居を改造する、もしくは、別に住居を確保することとする。

住居の確保及び改造は、患者ないしその家族が行うものとし、医療機関は、C段階の一時帰宅の際に在宅療養住居の条件に適合しているかどうかを確認し、満たせていない条件がある場合には改善すべき事項を特定して患者及びその家族に説明を行うこととする。

##### 【在宅療養住居の条件】

- a) 住居所在地が、航空機を除く公共交通機関を用いて目処として2時間以内（乗換えや待ち時間を含む）に医療機関に移動できる範囲内にあること。
- b) 緊急車両が住居所在地付近まで容易にたどり着けること。
- c) 担架を用い容易に室内から患者を搬出できる住居の構造（通路・玄関など）であること。
- d) 患者の主寝室に2つ以上の3Pコンセントがあり、使用可能な状態にあること。
- e) 浴室、トイレ、寝室等の構造ないし設備が患者の在宅療養中の生活に支障をきたさない環境であること。

## （2）無停電装置（UPS）の準備

無停電装置（UPS）を常備する。UPSは、製造販売会社が購入し医療機関を通じて患者に貸与される。

## （3）緊急時の電力確保

自然災害など電力供給が途絶した場合などの緊急時に電力を確保するため、患者は自動車もしくは自家発電機等の手段を確立すること。

## 9.3 退院前までに行う準備

### （1）必要機材の準備

#### ① 補助人工心臓構成品、付属品

在宅療養時患者に、患者に装着されている構成品及び付属品以外に、予備バッテリー等、所定の物品を支給する。なお、これらのものが破損・故障・劣化などで使用できなくなった場合には、患者ないし介護者は、随時、医療機関に申し出て、無償にて交換ないし支給を求めることができる。また製造販売会社より血圧計とUPS（無停電源装置）が貸与される。

#### ② 皮膚貫通部ケア用品の準備

チューブアタッチメント（製造販売会社が医療機関に支給）は、医療機関を通じて患者ないし介護者に無償にて支給する。また、それ以外のドレッシング材、消毒薬、手袋等のケア用品については、患者が医療機関から購入する。

#### ③ 患者日記の準備

在宅療養期間中のバイタルサイン（体温・血圧・脈拍）、皮膚貫通部の状態、補助人工心臓のシステムの運転状態（ポンプ回転数・消費電力・クールシール液色）、満充電バッテリー本数を「補助人工心臓患者日記」に、患者ないし介護者が毎日記入できるようにするため、患者日記・血圧計を、医療機関を通じて患者に交付する。体温計は各自準備して頂く。

患者日記、血圧計は、製造販売会社が準備したものを使用する。

### （2）消防署への協力要請

医療機関は患者の居住地を管轄する消防署に、補助人工心臓を装着している患者が居住すること、並びに、緊急時の医療機関への搬送時の注意点などについて連絡する。

## 10. 退院許可

上記の7～9に定めたすべてのトレーニングと在宅療養の準備が完了した時点で、患者及び介護者全員にペーパーテストを実施し、患者及び介護者ともに80点以上の得点があることを確認できた

場合には、医師は、別に定める「在宅療養プログラムチェックリスト」などに記述された在宅療養プログラムの実施に関するすべての記録を確認し、患者及び介護者による在宅療養の実施可能性を総合的に判断して、退院を許可する。

## 11. 在宅療養中の患者及び介護者の注意事項

### 11.1 在宅療養中に患者及び介護者が行うこと

#### (1) 補助人工心臓システムの管理

患者及び介護者は、患者用取扱説明書に従い、日常の点検及び電源管理を行う。また、使用中にトラブルが発生した場合には、患者用取扱説明書に従って、トラブルシューティングを行う。

#### (2) 皮膚貫通部のケアと管理

患者及び介護者は、患者用取扱説明書及び医療機関でトレーニングされたところに従い、皮膚貫通部のケアと管理を毎日行う。

#### (3) 患者日記の記入

患者ないし介護者は患者日記に、毎日のバイタルサイン、皮膚貫通部の状態、及び補助人工心臓システムの運転状態を記入する。

記入内容は、起床時の体温・血圧・脈拍、皮膚貫通部の状態、起床時のポンプ回転数・ポンプ消費電力・クールシール液色、満充電バッテリー本数・簡単な行動記録の9項目とする。なお、起床時に測定ないし状態観察を行わなかった場合には、同日中に測定ないし状態観察を行うこととしそれを記録することとする。

#### (4) 医師より処方された薬の服用

患者は、医師の指示どおり、薬を服用する。

医師が処方した以外の薬(市販薬を含む)を内服する場合は、医師に予め相談の上服用する。

#### (5) 消耗品医療廃棄物の廃棄

患者ないし介護者は、医療機関の指示した廃棄方法に従い、使用済みガーゼ、ドレッシング材などの医療廃棄物を廃棄する。

#### (6) 補助人工心臓構成品、付属品及び皮膚貫通部用ケア用品等の管理

患者及び介護者は、患者用取扱説明書に従い適切な方法で、補助人工心臓の構成品、付属品及び皮膚貫通部ケア用品、無停電装置の管理、血圧計の管理を行う。

#### (7) 補助人工心臓カードの携帯

患者は、緊急時対応のため、医療機関から交付された補助人工心臓カードを常時携帯する。

### 11.2 患者の行動範囲

原則として、航空機を除く公共交通機関を用いて目処として2時間以内(乗換えや待ち時間を含む)に医療機関に移動ができる範囲内とする。

また、患者用取扱説明書に記載されている、補助人工心臓の動作に悪影響を与える可能性のある場所に近づかないように注意する。

### 11.3 患者の行動・運動制限

患者用取扱説明書に記載されているところから従うこととする。また、医師は、患者の安全を考慮して、適宜行動・運動制限を設けることができることとする。

### 11.4 外来通院

患者は、医師の指示に従い、月2～4回の外来通院をすることとする。外来通院時には、患者日記を必ず持参する。

また、フォローアップとして各種検査や診断などを行う場合や患者の住居で使用・保管している補助人工心臓構成品・付属品の一部の点検を行う場合があるので、医師は、患者及び介護者に次回来院時の対応について説明を行うこととする。

### 11.5 患者に医学的問題が生じた場合の対応

患者に医学的問題が生じた場合、循環器系であるかどうかを問わず(歯科領域、眼科領域など)、患者は、医師に連絡し指示を仰ぐ。また必要に応じ救急車の出動を要請する。

### 11.6 緊急時の対応

#### (1) 自然災害時

自然災害が発生し、電力供給が停止するおそれがある事態に至ったときは、患者及び介護者は、電力確保に努め、医療機関に連絡を取りその指示に従うこととする。

#### (2) 停電時

患者及び介護者は、居住地管轄の電力会社に連絡をする等して、復旧に6時間以上かかると予想される場合は、医療機関に連絡をとりその指示に従う。

電力の確保が以上によっても困難である場合には、自動車の電源ソケット(カーアダプタを用いて)や自家発電機等9.2(3)で確保した電力を使用し電力供給を維持する。

## 12. 患者の在宅療養中における医療機関の対応

### 12.1 24時間緊急時対応

医療機関は、患者ないし介護者からの緊急連絡、問合わせに24時間対応可能な体制を構築して対応する。

### 12.2 外来診察

医療機関は、患者の月2～4回の外来通院時に、患者の全身状態についての検査・診断のほか、患者が装着使用している補助人工心臓のメンテナンスを行う。

## Community Living Manual

### Introduction

Importance of Discharge Planning.....1  
 The Purpose of this Manual.....1  
 How to Use this Manual.....1

### Overview

The Hospital's Role.....3  
 The Role of the Patient and Patient's  
 Caregiver.....3  
 Company's Role.....4

### Pre-Discharge

When Can Patients be  
 Discharged?.....5  
 Evaluating Patient Readiness.....5  
 Evaluating Environmental Readiness.....6  
 Preparing the Patient's Home.....7  
 Training.....7  
 Preparing the Community.....7

### Post-Discharge

Supporting Patients Post Discharge.....9  
 Routine Monitoring.....9  
 Delivering Supplies and Technical Support.....9  
 Equipment Replacement.....10  
 Preventative Maintenance.....10  
 Equipment Retrieval.....10

### Appendices

• Frequently Asked Questions.....A1

- LVAD Patient & Caregiver Training  
 Checklist.....A3
- LVAD Patient & Caregiver Test for LVAD  
 Proficiency.....A5
- Verification of LVAD Patient & Caregiver  
 Training.....A7
- Discharge Checklist for LVAD Patients &  
 Caregivers.....A8
- Discharge Instructions Sheet for LVAD  
 Patients & their Caregivers.....A9
- List of Emergency Contacts.....A12
- Sample Wallet Card.....A13
- Home Inspection Checklist.....A14
- Training for Hospitals & First Responders.A16
- LVAD Patient Assessment Protocol.....A22
- Hand Pumping Instructions.....A23
- Post Test for Hospital Staff/First  
 Responders. ....A24
- Discharge Checklist for Hospital Discharge  
 Planners.....A26
- Notification Letter Templates.....A29

## 目 次

---

---

1. この資料について
2. トレーニング項目
3. トレーニング確認テスト（知識）
4. 知識テスト解答
5. トレーニング確認テスト（実技）
6. 実技テスト確認事項
7. トレーニング修了記録
8. 外出・外泊・退院時チェックリスト
9. 外出・外泊・退院意志確認記録

## 1. この資料について

---

---

この資料は、植込み型補助人工心臓の第二相臨床試験において、患者の退院への移行を進めるための補足資料及び記録用紙です。

### ◆ トレーニング項目

患者及び介護人のトレーニングは、ユーザーハンドブック、院外緊急事対応マニュアル等を利用してこの項目について実施して下さい。

### ◆ トレーニング確認テスト（知識）

患者及び介護人のトレーニング修了後、この資料をコピーしてテストを実施して下さい。

### ◆ 知識テスト解答

知識テストの解答です。

### ◆ トレーニング確認テスト（実技）

患者及び介護人のトレーニング修了後、この資料をコピーし、各項目毎の操作を行ってもらい、確実に実施できることを確認して下さい。

### ◆ 実技テスト確認事項

実技テスト時の主な確認事項です。実技テスト時の参考にして下さい。

### ◆ トレーニング修了記録

テストに合格したときは、この資料をコピーし、トレーニングを修了したことの証明となる記録を作成して下さい。

### ◆ 外出・外泊・退院時チェックリスト

外出、外泊、退院前にはこの資料を元に、記録の有無の確認、患者及び介護人への院外での注意事項の説明、用具の状態及び数量の確認を実施して下さい。

### ◆ 外出・外泊・退院意志確認記録

外出、外泊、退院前に、この資料をコピーし、外出、外泊、退院する日付及び行き先等を記入し、患者及び介護人の意志を確認した後、署名して下さい。

注：作成した記録は製造販売会社に送付する必要はありません。院内で保管しておいて下さい。

## 2. トレーニング項目

---

1. 補助人工心臓の構成品
  - a. 補助人工心臓（血液ポンプ）
  - b. 経皮ドライブライン（ベントポート及び電気コネクタ部についても）
  - c. システムコントローラ
  - d. バッテリとバッテリークリップ
  - e. パワーベースユニット（PBU）と PBU ケーブル
  - f. 緊急電源パック（EPP）とハンドポンプ
  - g. 常時携帯品について
    - i. 予備のシステムコントローラ
    - ii. 予備のバッテリー
    - iii. ハンドポンプ
2. 補助人工心臓の動作原理
  - a. 心室補助の概念
  - b. 補助人工心臓の血液拍出原理
  - c. 拍動数モード
  - d. 経皮ドライブラインの役割
  - e. バッテリ駆動及び PBU 駆動
  - f. アラーム
3. 補助人工心臓の操作方法
  - a. バッテリ駆動の接続
  - b. PBU 駆動の接続
  - c. 電源の切り替え
    - i. PBU からバッテリー
    - ii. バッテリから PBU
    - iii. バッテリの交換
  - d. バッテリの充電
  - e. 拍動数モードの切り替え
  - f. 日常管理
    - i. システムコントローラのセルフテスト
    - ii. ベントフィルタの交換
    - iii. 経皮ドライブラインの皮膚貫通部の管理とガーゼの交換
    - iv. シャワー
    - v. 就寝準備
  - g. バッテリーセルの交換
  - h. アラームへの対処方法
  - i. システムコントローラの交換

---

---

#### 4. 緊急事態とは

- a. 緊急事態とは
- b. 緊急事態への対処方法
- c. 電源あるいはコネクタの問題の診断方法
- d. ハンドポンプ使用のタイミング
- e. ハンドポンプの使用方法
- f. EPP の使用方法
- g. 電話での緊急連絡
- h. 緊急時の病院への移動方法

#### 5. 体験学習

- a. バッテリー駆動時の操作
- b. PBU 駆動時の操作
- c. PBU 駆動からバッテリー駆動への切り替え
- d. バッテリー駆動から PBU 駆動への切り替え
- e. バッテリーの交換と充電
- f. 拍動数モードの切り替え
- g. システムコントローラのセルフテストの実施
- h. ベントフィルタの交換
- i. 経皮ドライブラインの皮膚貫通部の管理とガーゼの交換
- j. シャワーキットの使用
- k. 就寝準備
- l. バッテリーセルの交換
- m. アラームへの対処
- n. システムコントローラの交換（模擬のみ）
- o. ハンドポンプの使用（模擬のみ）
- p. EPP の使用

6. 患者及び介護人は、緊急時にだれにどのような方法で連絡するか知っておかなければなりません。外出前に、病院環境内で緊急事態の訓練を実施しておくことが推奨されます。

#### 7. 警告事項

- a. 水泳はできません
- b. 入浴はできません（シャワーキットを使用してシャワーを浴びることはできます）
- c. ベントラインの閉塞を避けなければなりません
- d. バッテリー及び電源ケーブルを同時に外してはいけません
- e. 常に緊急事態に備えて常時携帯品を持ち運ばなければなりません
- f. コネクタは注意して取り扱いなければなりません
- g. テレビやコンピュータのモニタに触れてはいけません

### 3. トレーニング確認テスト（知識）

---

#### 補助人工心臓の操作方法：

1. 次の質問に○か×で答えて下さい。
  - 固定拍動数モードでは、ポンプ拍動数は変わらない。
  - EPP は 1 回だけしか使うことができない。
  - 補助人工心臓が停止したときは心臓マッサージを行う。
  - 補助人工心臓使用者は、MRI（磁気共鳴映像法）診断を受けてもよい。
  - 補助人工心臓使用者は、水泳をしてもよい。
  - 停電時は、PBU の内蔵バッテリーが約 45 分間のバックアップ電力を供給する。
  - バッテリーを交換するときは、両方のバッテリーを同時に外さなければならない。
2. 次の文の空欄を埋めて下さい。
  - 1 組（2 個）のバッテリーでおおよそ 時間使用可能です。
  - バッテリーの充電には、最大で 時間かかります。
  - EPP は、おおよそ 時間まで電力を供給できます。
  - ベントフィルタは、 に 1 回、あるいは必要に応じて交換します。
  - システムコントローラのセルフテストは、 に 1 回、実施します。
3. 血液が補助人工心臓を通して循環し、アスピリン等の抗凝固薬を服薬している間は、補助人工心臓内部に血栓が形成される危険性は高いですか、それとも低いですか。
  - 高い ・ 低い
4. 補助人工心臓の主な構成部品を挙げて下さい。
5. 両方のバッテリーあるいは電源ケーブルを同時に外すとどうなりますか。
6. ベントポートに水や液体が入るとなぜ危険なのですか。

**緊急事態への対処方法及び日常の注意事項：**

7. 補助人工心臓使用者が常に携帯する必要があるものは何ですか。
8. 黄色のレンチマークと断続音のアラームが発生し、ディスプレイモジュールには、ポンプ拍動数「40 bpm」、アラームメッセージ「System Controller Malfunction」が表示されているときは、どのように対処しなければなりませんか。
9. バッテリ駆動時に、赤色のバッテリーマークと連続音のアラームが発生し、ポンプ拍動数が固定拍動数の 50 bpm に移行したときは、どのように対処しなければなりませんか。
10. ハンドポンプを使用するときは、どのような手順が必要ですか。
11. ハンドポンプを使用しなければならないときは、どのような状況ですか。
12. ハンドポンプ使用中は、1 分間に何回、ハンドポンプのハンドルを開閉しますか。
13. どのようなとき救急車を呼びますか。
14. 緊急事態のときや用具に不具合があったときはまずだれに連絡しますか。
15. 補助人工心臓の寿命を短くしないための日常的注意事項には何がありますか。
16. 補助人工心臓が故障する可能性を示す前兆としては何がありますか。

200 年 月 日				□患者・□介護人	
お名前			確認		

1. 上から順に。

○：固定拍動数モードでは、医師の設定した拍動数で常に一定の拍動をします。もう1つの、自動モードでは、生理的状态に合わせて、拍動数が自動的に調節されます。拍動数モードの切り替えは、システムコントローラのスイッチで行います。

×：EPP は、合計 3 時間までなら何度でも使用可能です。3 時間以上使用した場合は、新しい EPP に交換して下さい。EPP を使用したときは、使用時間を記録しておいて下さい。

×：補助人工心臓使用者に対しての心臓マッサージは、心臓と補助人工心臓との吻合部から出血する危険性があるため避けて下さい。そのような緊急事態では、ハンドポンプを使用します。

×：補助人工心臓使用者は、機器が誤作動あるいは故障する危険があるため MRI を受けしないで下さい。

×：補助人工心臓使用者は、水泳や入浴をしないで下さい。医師の許可があれば、シャワーキットを使用してシャワーを浴びることができます。

○：PBU には、内蔵バッテリーが入っており、AC 電源が使用できなくても、最大 45 分間の電力供給ができます。ただし、そのままにせず、すみやかに PBU からバッテリーへ電源を切り替えて下さい。

×：バッテリーの交換や電源の切り替えは、補助人工心臓が停止するのを防ぐため、必ず片方ずつ行います。

2. 上から順に。

6.5：バッテリーは、通常の状態では 6 時間半使用できます。ただし、活動の程度が増すと使用時間は減少します。

8：バッテリーは最大で 8 時間の PBU による充電が必要になります。。

24：EPP は、通常の状態では 24 時間使用できます。ただし、バッテリーと同じように、活動の程度が増すと使用時間は減少します。。

週：ベントフィルタは、ベントラインのつまりを防ぐため、週に 1 回、あるいは必要に応じて交換します。。

1 日：システムコントローラが正常に機能していることを確認するため、毎日セルフテストを実施します。

- 
- 
3. 低くなります。ただし、補助人工心臓が停止したときは、血栓が形成される危険性が高くなるためすみやかに再駆動するようにして下さい。抗凝固薬については、個人差がありますので、質問がございましたら担当医師にご相談下さい。
  4. 下記を参照して下さい。

<input type="checkbox"/> 補助人工心臓	<input type="checkbox"/> ベントフィルタ
<input type="checkbox"/> システムコントローラ	<input type="checkbox"/> バッテリーセル
<input type="checkbox"/> PBU	<input type="checkbox"/> トラベルケース
<input type="checkbox"/> バッテリ	<input type="checkbox"/> バッテリーホルスタ
<input type="checkbox"/> バッテリークリップ	<input type="checkbox"/> ポケットパック
<input type="checkbox"/> ハンドポンプ	<input type="checkbox"/> ナイトベルト
<input type="checkbox"/> EPP	<input type="checkbox"/> シャワーキット
<input type="checkbox"/> ディスプレイモジュール	
  5. アラームマークが点灯せずに連続音のアラームが鳴り、補助人工心臓が停止します。バッテリーの交換や電源の切り替えは、必ず片方ずつ行います。
  6. ベントポートと補助人工心臓は、経皮ドライブラインで直接繋がっています。水や液体がベントポートから入ると、補助人工心臓のモータに達し、補助人工心臓が故障する危険があります。
  7. ハンドポンプ、予備のバッテリー、予備のシステムコントローラです。その他、IDカード、ユーザーハンドブック、院外緊急時対応マニュアルも必須です。これらはトラベルケースに入れて持ち運ぶことができます。
  8. マニュアルにしたがって、システムコントローラを交換します。その後、担当医師に連絡します。
  9. 電源をPBUあるいは充電済みのバッテリーに切り替えます。どちらも使用できない場合はEPPを使用します。これらの電源が使用できない場合は、ハンドポンプを使用します。担当医師に連絡後、救急車を呼び病院に向かって下さい。

- 
- 
10. 次の手順に従います。
    1. システムコントローラから電源を外します。システムコントローラが連続音を鳴らします。アラーム音を止めるためには、バッテリーセルを取り外します。
    2. Yコネクタのベントポートのベントフィルタを取り外し、ハンドポンプをベントポートに接続します。
    3. ハンドポンプの白いボタンを親指で押しながら、もう一方の手で黒いボール部分をつぶします。
    4. 白いボタンを離し、続いて黒いボール部分から指を離します。10 秒間待つてから白いボタンを押すことによって、黒いボール部分を膨らませます。
    5. ハンドルを動かし、黒いボール部分を完全につぶす動作を 1 分間に 60-90 回行います。1 回ごとに黒いボール部分が完全に膨らむようにします。
  11. 補助人工心臓が停止しているまたは正常に血液を拍出できないときです。システムコントローラからは、アラームが発生します。
  12. 60-90 回です。
  13. 次のときには、担当医師に連絡し、救急車を呼んで下さい。
    - ハンドポンプ使用中。
    - アラームは鳴っていないが、大けがをしたり、意識を失ったり、呼吸が止まったり、痙攣・ひきつけを起こしたり、多量の出血がある場合。
  14. 担当医師に連絡をとります。担当医師への連絡先が書いてある ID カードを常に携帯しておいて下さい。
  15. ポンプ内圧の上昇は、VE LVAD の寿命を短くする原因となります。体を曲げることにより、流出側グラフトのキンクなどが起こりポンプ内圧の上昇を起こすことがありますので、大きく体を屈曲することはできるかぎり控えてください。
  16. ポンプからの異音やベントポートへの多量の黒色粉末の付着は、VE LVAD が故障する前兆である可能性があります。

## 5. トレーニング確認テスト（実技）

---

---

以下の操作を、介護人とともに患者に実施していただき、マニュアルのとおり適切にできることを確認します。

- バッテリー駆動時の操作方法
- PBU 駆動時の操作方法
- PBU 駆動からバッテリー駆動への切り替え
- バッテリー駆動から PBU 駆動への切り替え
- バッテリーの交換と充電
- 拍動数モードの切り替え
- システムコントローラのセルフテストの実施
- ベントフィルタの交換
- 経皮ドライブラインの皮膚貫通部の管理とガーゼの交換
- シャワーキットの使用（模擬のみ）
- 就寝準備
- バッテリーセルの交換
- アラームへの対処
- システムコントローラの交換（模擬のみ）
- ハンドポンプの使用（模擬のみ）
- EPP の使用方法

日 付            200    年        月        日

患者氏名

介護人氏名

介護人氏名

担当医師確認

--

## 6. 実技テスト確認事項

実技テスト中の主な確認事項を以下に挙げます。その他にも、不適切な操作があれば指導して下さい。

操作	主な確認事項
<p><b>【バッテリー駆動時の操作方法】</b> PBU 駆動からバッテリー駆動に切り替える。外出を想定してバッテリーホルスタあるいはポケットパックも使用し、常に携帯すべき用具も準備する。</p> <p>バッテリーを交換する。</p> <p>バッテリー残量を確認する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> バッテリーがバッテリークリップの奥までしっかり差し込まれているか。</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリークリップとシステムコントローラのコネクタを片方ずつ接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> コネクタを緩みなく確実に接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリーホルスタあるいはポケットパックを使って、バッテリーとシステムコントローラを身に付けることができているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、ケーブルや経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 携帯する用具として、予備のシステムコントローラ、予備のバッテリー、ハンドポンプ、ID カード、ユーザーハンドブック、院外緊急時対応マニュアルが用意されているか。</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリーを片方ずつ交換しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリーはバッテリークリップの奥までしっかり差し込まれているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラのアラームリセットスイッチを長押ししてバッテリー残量計を表示できるか。</li> </ul>
<p><b>【PBU 駆動時の操作方法】</b> PBU を使用できる状態に準備する。(準備：PBU は、電源スイッチを切り(注：アラームが鳴るので PBU 正面のスイッチで止める)、電源コードをコンセントから外し、PBU ケーブルを PBU から外した状態にしておく。システムモニターまたはディスプレイモジュールが接続されていれば外しておく。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 電源コードを 3 ピンの電源コンセントに接続できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 電源スイッチを ON にできるか。</li> <li><input type="checkbox"/> PBU ケーブルを PBU のコネクタに接続できるか。</li> </ul>

操作	主な確認事項
<p>【PBU 駆動時の操作方法】 (つづき) 電源を PBU へ切り替える。</p> <p>バッテリーを充電する。</p> <p>ディスプレイモジュールを使用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラと PBU ケーブルのコネクタを片方ずつ接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 同色のコネクタ同士を接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> PBU ケーブルとシステムコントローラのコネクタは緩みなく確実に接続されているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっていないか。</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリーを正しい向きでスムーズに PBU のスロットに差し込み、充電できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> ディ스플레이モジュールを PBU に接続できるか。</li> </ul>
<p>【日常管理】</p> <p>拍動数モードを切り替え、切り替わった拍動数モードを判別する。(注：気分が悪くなる場合はやめて下さい。また、操作後は、もとの拍動数モードに戻して下さい。)</p> <p>システムコントローラのセルフテストをする。</p> <p>ベントフィルタを交換する。 (注：使用中のベントフィルタを取り外し、再度取り付けることではかまいません。)</p> <p>皮膚貫通部のガーゼを交換する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラの拍動数切替スイッチを押して拍動数モードを切り替えることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラの音や、ディスプレイモジュールの表示から、現在の拍動数モードを答えることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 拍動数モード切替スイッチを長押しして、セルフテストを開始できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 着脱ボタンを押して、ベントフィルタを外すことができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 新しいベントフィルタを確実に取り付けることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっていないか。</li> <li><input type="checkbox"/> ガーゼの交換や創部の洗浄ができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 感染の兆候がないか確認できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっていないか。</li> <li><input type="checkbox"/> 交換後、経皮ドライブラインが交換前と同様に固定されているか。</li> </ul>

操作	主な確認事項
<p>【日常管理】(つづき)</p> <p>PBU 及びバッテリー駆動時にシャワーキットを使用してシャワーを浴びる。(注：服を着たままではかまいません。)</p> <p>就寝の準備をする。</p> <p>バッテリーセルを交換する。 (注：使用中のバッテリーセルを取り外し、再度取り付けることではかまいません。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> シャワーキットの両側のポケットにバッテリーが正しく収まっているか。(注：バッテリー駆動時のみ)</li> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラ、コネクタ、ケーブルが内側のポケットに収まっているか。</li> <li><input type="checkbox"/> シャワーキットのベントラインが Y コネクタにしっかり接続されているか。</li> <li><input type="checkbox"/> シャワーキットのベントラインの先にベントフィルタが取り付けられているか。</li> <li><input type="checkbox"/> マジックテープとスナップが閉められているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 皮膚貫通部に水がかからないように保護できているか。</li>   <li><input type="checkbox"/> PBU 駆動にしているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ハンドポンプと予備のシステムコントローラを就寝場所の近くに準備しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ナイトベルトなどを使って、システムコントローラ、ケーブルを絡まないように整理しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 就寝時の姿勢は仰向けになっているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ベントフィルタを塞いでいないか。</li>   <li><input type="checkbox"/> バッテリーセルを取り外すことができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラのアラームリセットスイッチを押してアラームを止めることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 新しいバッテリーセルを確実に取り付けることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> </ul>

操作	主な確認事項
<p>【緊急事態】 黄色のレンチマークが点灯したと仮定して対応する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 各部の接続をチェックしているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ベントフィルタをチェックしているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ディスプレイモジュールでアラームメッセージを確認しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> メッセージに応じた対応ができていないか。</li> </ul>
<p>黄色のバッテリーマークが点灯したと仮定して対応する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> バッテリーを交換、あるいはPBUへ切り替えているか。</li> </ul>
<p>赤色のハートマークが点灯したと仮定して対応する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 各部の接続をチェックしているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ベントフィルタをチェックしているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ハンドポンプを使用できるか。(注：実際には使用しないで下さい。)</li> </ul>
<p>赤色のバッテリーマークが点灯したと仮定して対応する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> バッテリーを交換、あるいはPBUへ切り替えているか。</li> <li><input type="checkbox"/> EPPへの切り替え、あるいはハンドポンプの使用ができるか。(注：実際には使用しないで下さい。)</li> </ul>
<p>バッテリー駆動にして、PBUの電源を切り、発生したPBUのアラームを止める。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> PBUのアラームリセットスイッチを押してPBUのアラームを止めることができるか。</li> </ul>
<p>システムコントローラを交換する。(注：模擬にして下さい。模擬には、デモポンプ等を使用して下さい。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 交換前にハンドポンプを近くに準備しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 電源を先に外しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 経皮ドライブラインからシステムコントローラを外すことができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 経皮ドライブラインに新しいシステムコントローラを取り付けることができるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 電源を正しく接続できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっていないか。</li> </ul>

操作	主な確認事項
<p>【緊急事態】(つづき)            ハンドポンプを使用する。            (注：模擬にしてください。模擬には、デモポンプ等を使用してください。)</p> <p>EPPを使用する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 電源を先に外しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> ベントフィルタを外し、ハンドポンプを接続できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> 以下の準備作業が正しくできているか。               <ul style="list-style-type: none"> <li>・脱気弁を押しながら、球状部をつぶす。</li> <li>・脱気弁を離す。</li> <li>・球状部を離し、10秒待つ。</li> <li>・再び脱気弁を押し、球状部を膨らます。</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> 1分間に60-90回、ハンドルを開閉しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 1回1回、球状部を完全に膨らませているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> EPPケーブルをEPPに接続できるか。</li> <li><input type="checkbox"/> システムコントローラとEPPケーブルのコネクタを片方ずつ接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 同色のコネクタ同士を接続しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> EPPケーブルとシステムコントローラのコネクタは緩みなく接続されているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 使用後は使用時間記録を記入しているか。</li> <li><input type="checkbox"/> 操作中、経皮ドライブラインに負担がかかっているか。</li> </ul>

## 7. トレーニング修了記録

---

---

以下の患者または介護人は、補助人工心臓の構成品、動作原理、操作方法、緊急時の対処方法、警告事項についてトレーニングを受け、確認試験に合格したのでトレーニングを修了しました。

トレーニング修了日：200 年 月 日

署 名

・患者

日付： 200 年 月 日 署名：

・親権者及び実質的保護者（患者が未成年の場合）

日付： 200 年 月 日 署名：

・介護人

日付： 200 年 月 日 署名：

日付： 200 年 月 日 署名：

日付： 200 年 月 日 署名：

・担当医師

日付： 200 年 月 日 署名：

## 8. 外出・外泊・退院時チェックリスト

---

---

### 記録の確認

- 患者及び介護人のトレーニング修了記録
- 患者及び介護人の意志確認記録

### 院外での注意

- 食事についての説明
- リハビリについての説明
- 薬についての説明
- 創部の管理についての説明
  - 経皮ラインの皮膚貫通部（シャワーの許可等）
  - 胸骨切開部
  - その他

### 用具の確認

- ハンドポンプの動作確認
- システムコントローラの固定拍動数設定（予備のシステムコントローラも含む）
- ベントフィルタの数量確認と追加
- 不足した用具の追加
- 不具合用具の交換

外出・外泊・退院する際には、常に携帯しなければならない用具があります。また、外泊・退院時は、宿泊先に持って行くあるいは前もって宿泊先に届けておかなければならない用具があります。下記のリストを使用して、必要な用具が揃っているか確認して下さい。

外出・外泊・退院時の用具確認リスト

外出	外泊・退院
<p>使用中の用具 補助人工心臓 システムコントローラ バッテリーとバッテリークリップ 2組 バッテリーホルスタまたはポケットパック ベントフィルタ</p> <p>常に携帯しなければならない用具</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリー 2個</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のシステムコントローラ</li> <li><input type="checkbox"/> ハンドポンプ</li> <li><input type="checkbox"/> トラベルケース</li> <li><input type="checkbox"/> IDカード</li> <li><input type="checkbox"/> ユーザーハンドブック</li> <li><input type="checkbox"/> 院外緊急時対応マニュアル</li> </ul> <p>必要に応じて携帯する用具</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリーセル</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のベントフィルタ</li> </ul>	<p>使用中の用具 補助人工心臓 システムコントローラ バッテリーとバッテリークリップ 2組 バッテリーホルスタまたはポケットパック ベントフィルタ</p> <p>常に携帯しなければならない用具</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリー 2個</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のシステムコントローラ</li> <li><input type="checkbox"/> ハンドポンプ</li> <li><input type="checkbox"/> トラベルケース</li> <li><input type="checkbox"/> IDカード</li> <li><input type="checkbox"/> ユーザーハンドブック</li> <li><input type="checkbox"/> 院外緊急時対応マニュアル</li> </ul> <p>宿泊先に持って行くあるいは準備しておかなければならない用具</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリー 8個</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリーセル</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のバッテリークリップ</li> <li><input type="checkbox"/> 予備のベントフィルタ</li> <li><input type="checkbox"/> PBU 1台</li> <li><input type="checkbox"/> ディスプレイモジュール 1台</li> <li><input type="checkbox"/> EPP 1個</li> </ul> <p>必要に応じて宿泊先に持って行くあるいは準備しておく用具</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ポケットパック</li> <li><input type="checkbox"/> バッテリーホルスタ</li> <li><input type="checkbox"/> ナイトベルト</li> <li><input type="checkbox"/> シャワーキット</li> </ul>

9. 外出・外泊・退院意志確認記録

私は、補助人工心臓を安全に使うための注意事項と故障の可能性を示す現象について十分に理解したうえで、植込み型補助人工心臓の第二相臨床試験に関して、以下の外出、外泊または退院に参加する意志があります。

2	0	0		年			月			日
---	---	---	--	---	--	--	---	--	--	---

(外出、外泊または退院する日付をご記入下さい)

外出 ・ 外泊 ・ 退院
--------------

(該当するものを○で囲んで下さい)

第		回目
---	--	----

(段階をご記入下さい)

予定帰着日時／次回通院日時			月			日	AM PM			:		
行き先予定 (外出時必須)												

(外出または外泊から戻る日時、あるいは次回通院する日時と行き先をご記入下さい)

署 名

・患者

日付： 200 年 月 日 署名：

・親権者または実質的保護者（患者が未成年の場合）

日付： 200 年 月 日 署名：

・介護人（今回患者に付き添われる介護人の方）

日付： 200 年 月 日 署名：

日付： 200 年 月 日 署名：

・担当医師

日付： 200 年 月 日 署名：

A3. 耐久性試験法に関する実証試験結果

A3.1 補助人工心臓の耐久性試験回路の例（磁気浮上遠心ポンプ）

10ヶ月以上の駆動実績を有する機構例として、プッシュプレート型拍動装置及びその取得データを紹介する。

(1) 拍動装置を含めた耐久性試験回路の概要

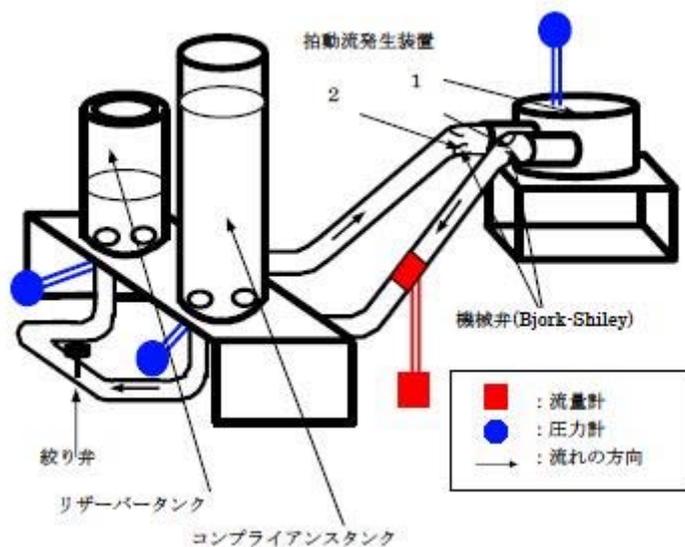


図1 試験回路概観

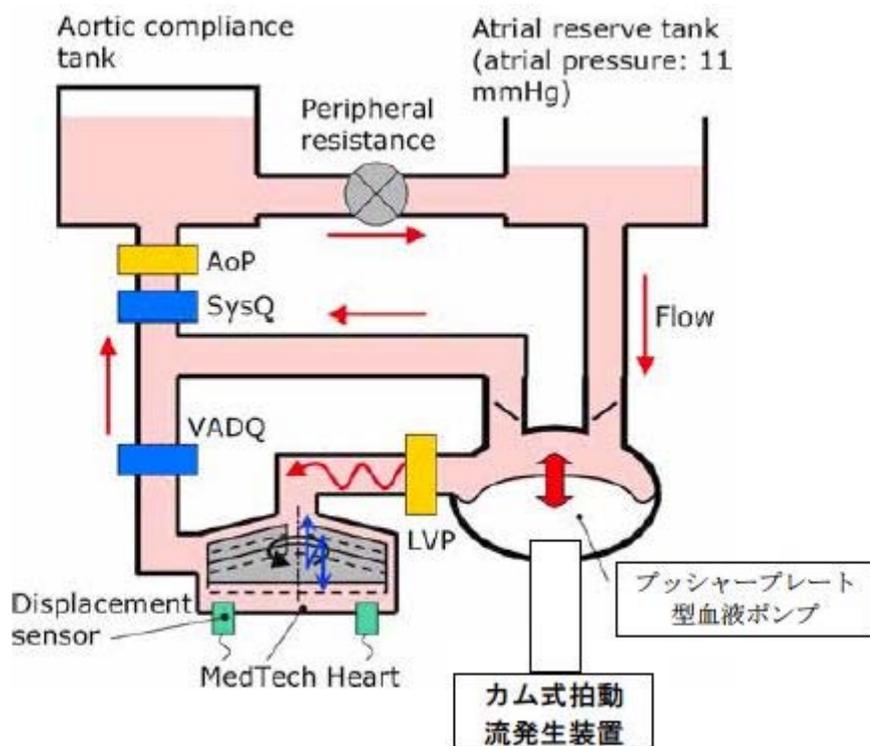


図2 試験回路ブロック図

(2) カム・シャフト機構を用いた拍動装置 (10ヶ月以上使用実績)

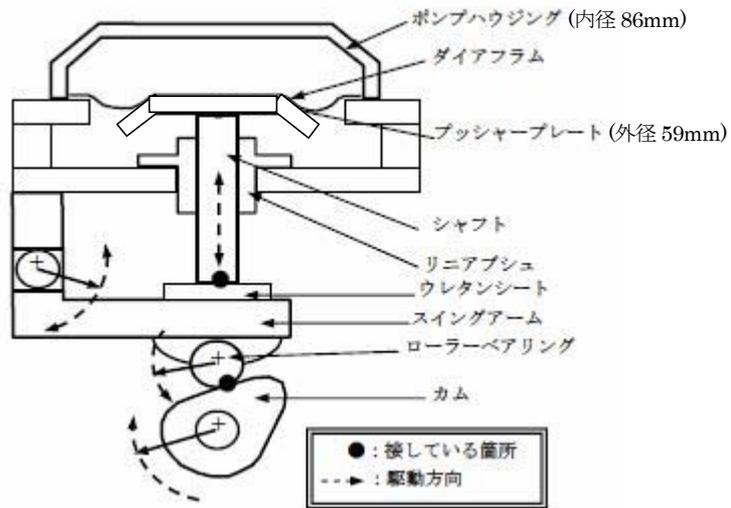


図3 カム・シャフト機構を用いた拍動装置 (p-pストローク12mm)



図4 10ヶ月以上の使用実績を有する拍動装置

(3) 同装置を用いた10ヶ月耐久性試験データ（磁気浮上遠心型補助人工心臓の場合）

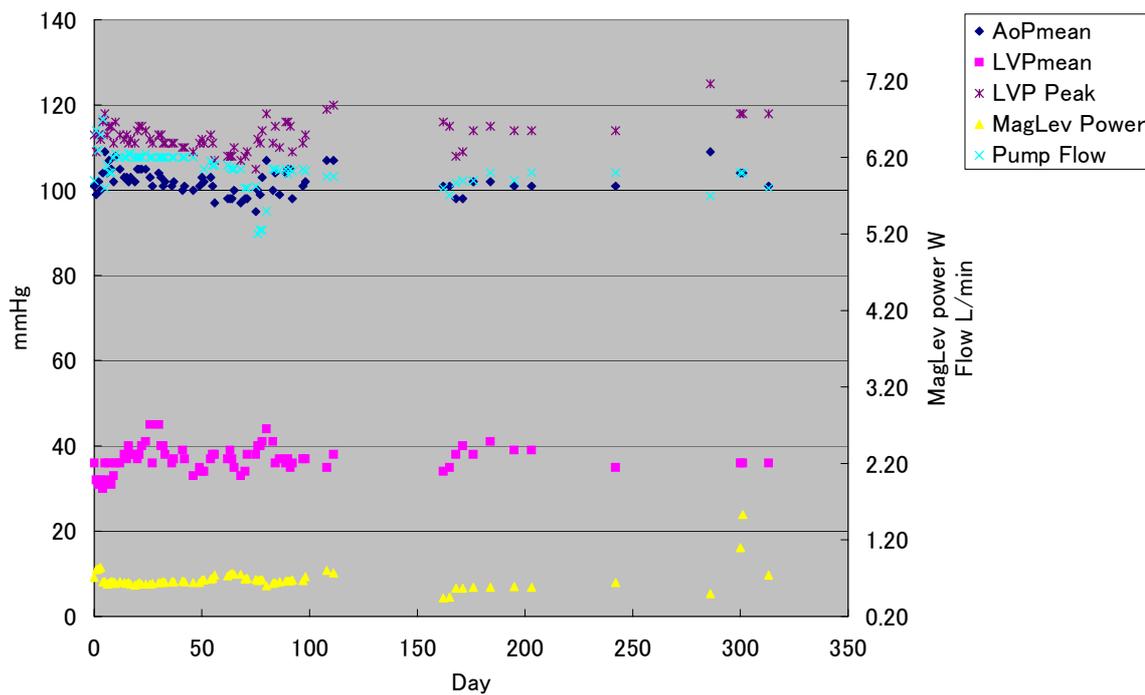


図5 耐久性試験データ（連続 313日間、試験装置には異常なし）

## A3.2 補助人工心臓耐久性試験法の実証試験結果（1点支持遠心ポンプ）

A3.1 に示した耐久性試験装置を用いて、以下に示す 1 ヶ月間の実証試験を実施した結果、次のような耐久性試験法に関するノウハウが得られた。

### (1) 実証試験から得られたノウハウ

#### 1. 内外液温：37℃に関して

- 1.1 恒温槽、リザーバ、温度センサは一体化できる。
- 1.2 大気開放面を有する場合、蒸発水分を毎週補給する必要がある。（本試験例では 1 日平均 100mL）
- 1.3 大気開放面は最高高さに設定し、万が一の場合でも液が溢れることがないようにする。

#### 2. 使用流体：生理食塩水に関して

- 2.1 圧力センサ接液面は、SUS 316 以上の耐食性を有する必要がある。
- 2.2 たとえば 46%グリセリン 0.9%食塩水溶液（1000g）は、グリセリン 460g、塩化ナトリウム 9g、蒸留水 531g から調製する。回路に殺菌灯を入れて腐敗を防止する必要がある。

#### 3. 拍動機構に関して

- 3.1 プッシュプレート型の場合：ダイアフラムに耐久性実績があるものを選定する。
- 3.2 ベローズ型の場合：ベローズに耐久性があるか検討を要する。
- 3.3  $dp/dt$  を生体心臓に合わせるためには、リニアモータ（可変速モータ）式かカムシャフト式を用いる。
- 3.4 可動部の代替部品を常備する必要がある。

#### 4. 拍動流回路に関して

- 4.1 拍動機構への流入抵抗を低減するため、流入管内径 $>20\text{mm}$ 、弁口径 $>20\text{mm}$  とするのがよい。
- 4.2 不全心単体の特性を適正に調整した後、耐久性試験に入るのがよい。

#### 5. 人工心臓接続部に関して

実際装着時の抵抗に合致するような接続部形状ないし接続抵抗に設定するのがよい。

(2) 円板・リンク機構を用いた拍動装置（1ヶ月の実証試験用）

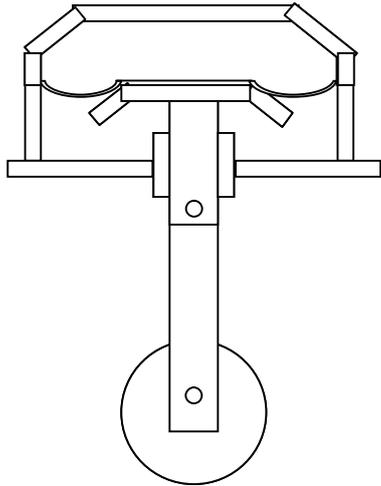


図6 円板・リンク機構



図7 装置概観

(3) 同装置を用いた1点支持型遠心血液ポンプの耐久性試験データ（連続30日間）

ロスタイム： 3時間（振幅過大による亀裂ダイアフラム交換のため）

分岐： 心尖部脱血大動脈送血、大動脈弁完全閉鎖

生体心条件：  $60.0 \pm 1.0$  bpm

VAD条件： 回転数： $1908 \pm 10$  rpm、電流： $0.36\text{--}0.52$ A

回路流量：  $5.2 \pm 0.2$  L/min、液温： $37.0 \pm 0.3$  °C

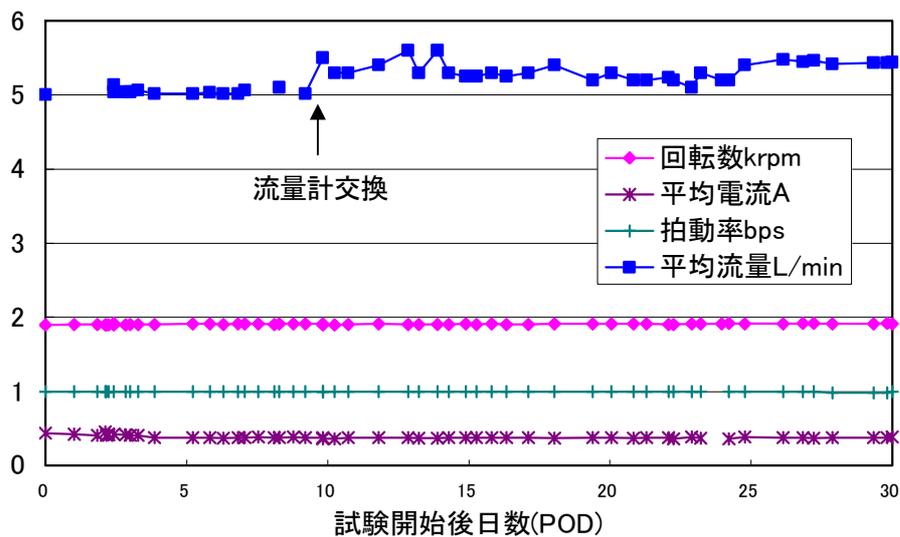


図8 30日間試験記録（1点支持遠心ポンプ）

### A3.3 補助人工心臓の耐久性試験法ノウハウ（遠心ポンプ）

#### 1. 温度管理について、

耐久性試験では、回路温度だけではなく、ポンプ周辺も 37°C、しかも植込み部分は全て 37°Cの生食に浸漬して試験する必要がある。

#### 2. 回路流体について

原則として、生食で試験可能。耐久性試験では構成部品の腐食も試験しようという議論がなされているので、真水は受け入れにくい。同様の理由で、上記の植え込み部分浸漬にも生食を使用することになる。当方では、流量・圧の同条件下でグリセリン水溶液（生食）と生食でポンプ電流に差がないことを確認して、生食で2年以上の試験を実施している。

#### 3. 拍動機構について

ストロークの制御、 $dp/dt$  の選択（最悪条件を含めて）を含めて、より設定自由度をもたせるには、リニア・モーターによる駆動が望まれる。さらに、本格的な試験をする際には、カムにしる円板リンクにしる、ダイアフラム駆動機構に使用される軸受の耐久性が必要であろう。

#### 4. 試験対象ポンプの取り付けについて

まず、Inflow と Outflow の Conduit について、臨床で使用するものと形状（径と長さ）が同じものを使用すべきであろう。さらに、ポンプの取り付け向きも、実際に体内に植え込まれた状態に合わせるべきであろう。

#### 5. Mock 部分について

1つのチャンバーでコンプライアンスと圧（水柱）を与える方式は、バランスを取るのが難しいかもしれない。当方では分離構造にしている。また、何らかのトラブルで循環が止まったり、ポンプが停止したり、水漏れ等が発生した時に、心房に相当するリザーバーが溢れないようにする必要があろう。

#### 6. トラブル対策

あらゆる異常が発生したときの対策を組み込んでおくべきであろう。海外の例では、ポンプの一次停止（ごく短い時間）でも検出・記録できるようなシステムにするよう指示された。また、水漏れがあった場合、直ぐにシステムとポンプを自動停止できるようなシステムにしておくことも重要。カラの状態でポンプを回し続け場合、それに耐えられないポンプもあろう。

## 試験条件 - 拍動負荷の設定方法

### 1. 健全心の模擬

Bypassを閉鎖する。  
拍動数を70 bpmに設定。  
SV、後負荷バルブを調整。

TF 6.5 l/min  
MAoP 85 mmHg

### 2. 不全心の模擬

SVを下げる。

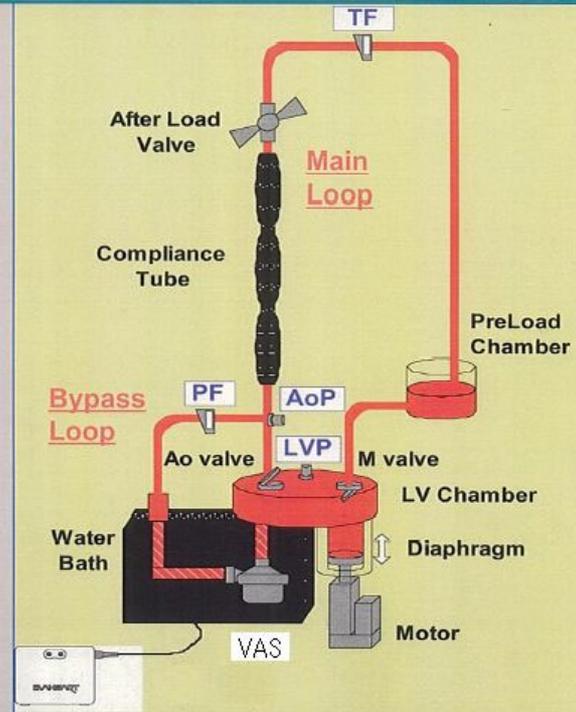
TF 3.25 l/min (1.の半分)

### 3. 補助状態の模擬

Bypass開放。

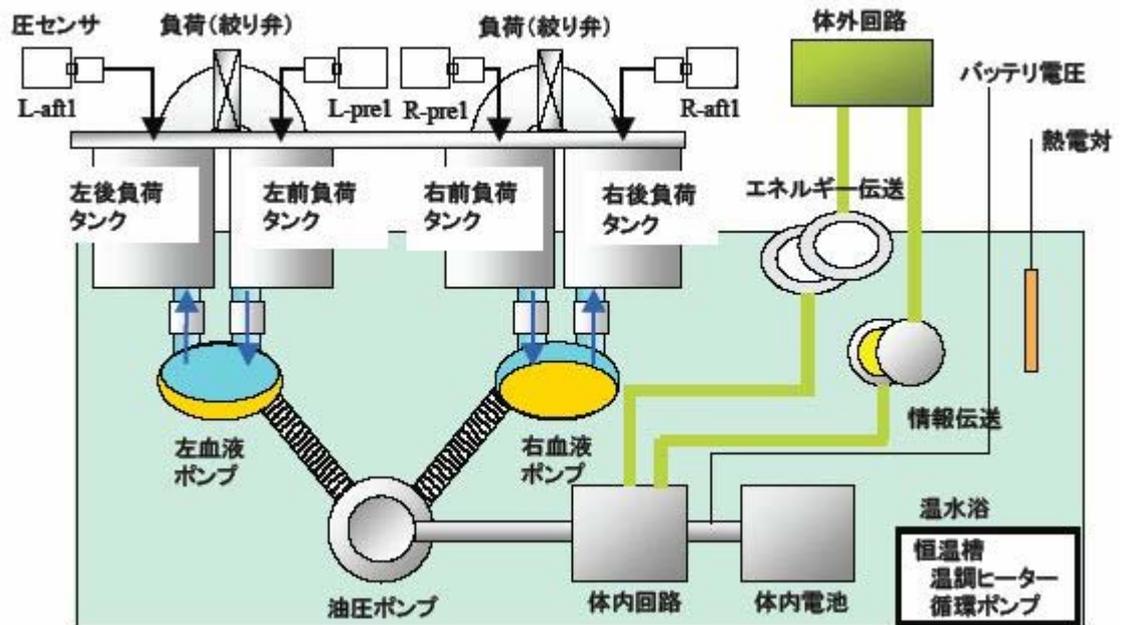
回転数調整。

TF 6.5 l/min (1.と同じ)



### A3.4 完全置換型人工心臓の耐久性試験データ取得例（油圧拍動ポンプ）

#### (1) 耐久性試験機概要



#### (2) 耐久性試験機単体の概観



(3) 耐久性試験の様子



(3a) 耐久性試験機群



(3b) 計測器とデータ収集用コンピュータ

(4) 耐久性試験結果 (2006年6月29日現在)

No.	システム	経過日数 (日)	加速日数(x1.5) (日)	駆動条件 (bpm)	実験	イベント
1	トータルシステム(TOT無し)	660	990	120	満期終了	-
2	トータルシステム	577	866	120	満期終了	-
3	トータルシステム	501	752	120	満期終了	-
4	トータルシステム	777	1166	120	満期終了	-
5	トータルシステム (TOT無し)	389		80	中止	シール不良
6	トータルシステム	774		80	満期終了	-
7	トータルシステム	354		80	中止	モータ初期不良
8	トータルシステム	727		80	継続中	-

<目的> 2年以上(730日)の耐久性を確認する  
 No. 1~No. 4は加速度試験として拍動数 120bpm で駆動  
 <共通する条件>  
 システムは水中に設置  
 水温 37±2 度  
 前負荷 10±5 [mm Hg]  
 左後負荷 100±20 [mm Hg]  
 右後負荷 20±20 [mm Hg]

#### A4. 文献資料

- 1) NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
- 2) ASAIO-STS : Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation (1998)  
(ASAIO より転載許可取得)
- 3) 同 邦訳

SOLICITATION

## SECTION A - SOLICITATION/CONTRACT FORM

Page 1 of 154 pages

1. Purchase Authority: Public Law 95-83 as amended		
2. REQUEST FOR PROPOSAL (RFP) NUMBER: NHLBI-HV-92-28	3. ISSUE DATE: October 8, 1992	4. SET ASIDE: <u>X</u> NO <input type="checkbox"/> YES See Part IV Section L
5. TITLE: Phased Readiness Testing of Implantable Total Artificial Hearts		
6. ISSUED BY:  HLVD Contracts Section National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health Federal Building, Room 4C04 9000 Rockville Pike Bethesda, Maryland 20892		7. SUBMIT OFFERS TO:  See Part III, Section J, "Packaging and Delivery of the Proposal," ATTACHMENT 1 of this Solicitation
8. Proposals for furnishing the supplies and/or services in THE SCHEDULE will be received at the place specified in, and in the number of copies specified in Attachment 1 until 4:00pm local time on January 28, 1993.		
9. THIS SOLICITATION REQUIRES DELIVERY OF PROPOSALS TO TWO DIFFERENT LOCATIONS. THE OFFICIAL POINT OF RECEIPT FOR THE PURPOSE OF DETERMINING TIMELY DELIVERY IS THE ADDRESS PROVIDED FOR THE RESEARCH CONTRACTS BRANCH AS STATED IN ATTACHMENT 1. IF YOUR PROPOSAL IS NOT RECEIVED BY THE CONTRACTING OFFICER OR HIS DESIGNEE AT THE PLACE AND TIME SPECIFIED FOR THE RESEARCH CONTRACTS BRANCH, THEN IT WILL BE CONSIDERED LATE AND HANDLED IN ACCORDANCE WITH PHS CLAUSE 352.215-10 ENTITLED, "LATE PROPOSALS, MODIFICATIONS OF PROPOSALS AND WITHDRAWALS OF PROPOSALS" LOCATED ON PAGE 132 OF THIS SOLICITATION.		
10. Offeror must provide full name, address, TIN, and, if different, the address to which payment should be mailed.		
FOR INFORMATION CALL: Joan E. O'Brien PHONE: (301) 496-6838 COLLECT CALLS WILL NOT BE ACCEPTED.		
12. Table of Contents on following page.		



Joan E. O'Brien  
Contracting Officer  
HLVD Contracts Section  
National Heart, Lung, and Blood Institute

DETAILED TABLE OF RFP CONTENTS

PART I - THE SCHEDULE

<u>SECTION A - SOLICITATION/CONTRACT FORM</u> . . . . .	1
<u>SECTION B - SUPPLIES OR SERVICES AND PRICES/COSTS</u> . . . . .	6
<u>SECTION C - DESCRIPTION/SPECIFICATIONS/WORKS STATEMENT</u> . . . . .	6
<u>SECTION D - PACKAGING, MARKING AND SHIPPING</u> . . . . .	8
<u>SECTION E - INSPECTION AND ACCEPTANCE</u> . . . . .	8
<u>SECTION F - DELIVERIES OR PERFORMANCE</u> . . . . .	8
<u>SECTION G - CONTRACT ADMINISTRATION DATA</u> . . . . .	11
<u>SECTION H - SPECIAL CONTRACT REQUIREMENTS</u> . . . . .	14

<u>PART II - CONTRACT CLAUSES</u> . . . . .	17
<u>SECTION I - CONTRACT CLAUSES</u> . . . . .	17
I.1. GENERAL CLAUSES FOR A NEGOTIATED COST-REIMBURSEMENT CONTRACT WITH EDUCATION INSTITUTIONS . . . . .	18
I.1. GENERAL CLAUSES FOR A COST-PLUS-A-FIXED-FEE CONTRACT . . . . .	22
I.2. AUTHORIZED SUBSTITUTIONS OF CLAUSES . . . . .	25
I.3. ADDITIONAL CONTRACT CLAUSES . . . . .	25
I.4. ADDITIONAL FAR CONTRACT CLAUSES INCLUDED IN FULL TEXT . . . . .	26

PART III - LIST OF DOCUMENTS, EXHIBITS AND OTHER ATTACHMENTS . . . . . 29

<u>SECTION J - LIST OF ATTACHMENTS</u> . . . . .	30
PACKAGING AND DELIVERY OF THE PROPOSAL . . . . .	31
② STATEMENT OF WORK . . . . .	33
INVOICE/FINANCING REQUEST INSTRUCTIONS . . . . .	51
FINANCIAL REPORT OF INDIVIDUAL PROJECT/CONTRACT, FORM NIH 2706 . . . . .	56
INSTRUCTIONS FOR COMPLETING FORM NIH 2706 . . . . .	57
SMALL BUSINESS AND SMALL DISADVANTAGED BUSINESS MODEL SUBCONTRACTING PLAN . . . . .	61
PROCUREMENT OF CERTAIN EQUIPMENT . . . . .	69
DISCLOSURE OF LOBBYING ACTIVITIES FORM, SF-LLL . . . . .	70
PROPOSAL SUMMARY AND DATA RECORD, NIH-2043 . . . . .	73
TECHNICAL PROPOSAL COST INFORMATION . . . . .	75
CONTRACT PRICING PROPOSAL, SF-1411 . . . . .	76
BREAKDOWN OF PROPOSED ESTIMATED COST (PLUS FEE) AND LABOR HOURS . . . . .	77

中略

後略

SUMMARY OF RELATED ACTIVITIES . . . . .	79
PROPOSAL INTENT RESPONSE SHEET . . . . .	81
GOVERNMENT NOTICE FOR HANDLING PROPOSALS . . . . .	83
INTERNATIONAL STANDARD <u>ISO 9000</u> . . . . .	84
ROSENBERG, G., ET AL. REPORT . . . . .	93
NIH PUBLICATION NO. 1 85-2723 . . . . .	101
PUBLIC HEALTH SERVICE POLICY ON HUMANE CARE & USE OF LABORATORY ANIMALS	106

PART IV - REPRESENTATIONS AND INSTRUCTIONS . . . . . 107

SECTION K - REPRESENTATIONS, CERTIFICATIONS AND OTHER STATEMENTS OF OFFERORS 109

1. REPRESENTATIONS AND CERTIFICATIONS . . . . . 109

SECTION L - INSTRUCTIONS, CONDITIONS AND NOTICES TO OFFERORS . . . . . 131

1. GENERAL INFORMATION . . . . . 131

AWARD . . . . .	131
ESTIMATE OF EFFORT . . . . .	131
COMMITMENT OF PUBLIC FUNDS . . . . .	131
COMMUNICATIONS PRIOR TO CONTRACT AWARD . . . . .	131
RELEASE OF INFORMATION . . . . .	132
COMPARATIVE IMPORTANCE OF PROPOSALS . . . . .	132
PREPARATION COSTS . . . . .	132
SERVICE OF PROTEST . . . . .	132
LATE PROPOSALS, MODIFICATIONS OF PROPOSALS AND WITHDRAWALS OF PROPOSALS . . . . .	132

2. INSTRUCTIONS TO OFFERORS . . . . . 133

a. GENERAL INSTRUCTIONS . . . . . 133

(1) <u>Contract Type and General Clauses</u> . . . . .	133
(2) <u>Authorized Official and Submission of Proposal</u> . . . . .	133
(3) <u>Proposal Summary and Data Record (NIH-2043)</u> . . . . .	133
(4) <u>Separation of Technical and Business Proposals</u> . . . . .	134
(5) <u>Alternate Proposals</u> . . . . .	134
(6) <u>Confidentiality of Proposals</u> . . . . .	134
(7) <u>Evaluation of Proposals</u> . . . . .	135
(8) <u>Care of Live Vertebrate Animals</u> . . . . .	135
(9) <u>Selection of Offerors</u> . . . . .	136
(10) <u>Small Business and Small Disadvantaged Business Subcontracting Plan</u> . . . . .	137
(11) <u>Reimbursement of Costs for Independent Research and Development Projects</u> . . . . .	138
(12) <u>Salary Rate Limitation in Fiscal Year 1992</u> . . . . .	138
(13) <u>Solicitation Provisions Incorporated by Reference</u> . . . . .	139

b.	<u>TECHNICAL PROPOSAL INSTRUCTIONS</u>	139
	(1) <u>Technical Discussions</u>	139
	(2) <u>Technical Evaluation</u>	142
	(3) <u>Additional Technical Proposal Information</u>	142
	(4) <u>Other Considerations</u>	142
c.	<u>BUSINESS PROPOSAL INSTRUCTIONS</u>	142
	(1) <u>Cost and Pricing Data</u>	142
	(2) <u>Total Compensation Plan - Instructions</u>	146
	(3) <u>Total Compensation Plan - Evaluation</u>	146
	(4) <u>Qualifications of the Offeror</u>	147
	(5) <u>Other Administrative Data</u>	148
	(6) <u>Subcontractors</u>	150
	(7) <u>Proposer's Annual Report</u>	150
	(8) <u>Representations and Certifications</u>	150
	(9) <u>Travel Costs/Travel Policy</u>	151
	<b>SECTION M - EVALUATION FACTORS FOR AWARD</b>	152
1.	<u>GENERAL</u>	152
2.	<u>TECHNICAL EVALUATION CRITERIA</u>	153

PART I - THE SCHEDULE

THE CONTRACT SCHEDULE SET FORTH IN SECTIONS B THROUGH H, HEREIN, CONTAINS CONTRACTUAL INFORMATION PERTINENT TO THIS SOLICITATION. IT IS NOT AN EXACT REPRESENTATION OF THE PROPOSED CONTRACT DOCUMENT. CONTRACTUAL PROVISIONS PERTINENT TO THE OFFEROR (I.E., THOSE RELATING TO THE ORGANIZATIONAL STRUCTURE [E.G., NON-PROFIT, COMMERCIAL] AND SPECIFIC COST AUTHORIZATIONS UNIQUE TO THE OFFEROR'S PROPOSAL AND REQUIRING CONTRACTING OFFICER PRIOR APPROVAL) WILL BE DISCUSSED IN THE NEGOTIATION PROCESS AND WILL BE INCLUDED IN THE RESULTANT CONTRACT. HOWEVER, THE ENCLOSED CONTRACT SCHEDULE PROVIDES ALL THE NECESSARY INFORMATION FOR THE OFFEROR TO UNDERSTAND THE TERMS AND CONDITIONS OF THE RESULTANT CONTRACT.

## SECTION B - SUPPLIES OR SERVICES AND PRICES/COSTS

### ARTICLE B.1. BRIEF DESCRIPTION OF SUPPLIES OR SERVICES

The objectives of the solicitation are to complete the development of electrically powered, totally implantable artificial heart (TAH) system and establish the reliability, performance and manufacturability of these TAH systems.

### ARTICLE B.2. PRICES/COSTS

The final contract will contain the price/cost provisions agreed upon during negotiations.

### ARTICLE B.3. PROVISIONS APPLICABLE TO DIRECT COSTS

This article will prohibit or restrict the use of contract funds, unless otherwise approved by the Contracting Officer for: 1) Acquisition, by purchase or lease, of any interest in real property; 2) Special rearrangement or alteration of facilities; 3) Purchase or lease of any item of general purpose office furniture or office equipment regardless of dollar value; 4) Travel Costs; 5) Patient Care Costs; 6) Accountable Government Property; and 7) Research Funding.

### ARTICLE B.4. ADVANCE UNDERSTANDINGS

Specific elements of cost, which normally require prior written approval of the Contracting Officer before incurrence of the cost (e.g., foreign travel, consultant fees, subcontracts) will be included in this Article if the Contracting Officer has granted his/her approval in the preaward negotiation process.

## SECTION C - DESCRIPTION/SPECIFICATIONS/WORK STATEMENT

### ARTICLE C.1. STATEMENT OF WORK

- a. Independently and not as an agent of the Government, the Contractor shall be required to furnish all the necessary services, qualified personnel, material, equipment, and facilities, not otherwise provided by the Government, as needed to perform the Statement of Work, SECTION J, ATTACHMENT 2, dated October 8, 1992, attached hereto and made a part of this Solicitation.

### ARTICLE C.2. REPORTING REQUIREMENTS

#### a. Technical Progress Reports

In addition to the required reports set forth elsewhere in this Schedule, the preparation and submission of regularly recurring Technical Progress Reports will be required in any contract resulting from this solicitation. These reports will require descriptive information about the activities undertaken during the reporting period and will require information about planned activities for future reporting periods. The frequency and specific content of these reports will be determined during negotiations.

For proposal preparation purposes only, it is estimated that three copies of these reports will be required as follows:

- (X) Quarterly
- (X) Annually (with a requirement for a Draft Annual Report)
- (X) Final - Upon final completion of the contract (with a requirement for a Draft Final Report)

b. Summary of Salient Results

The Contractor will be required to prepare and submit, with the final report, a summary (not to exceed 200 words) of salient results achieved during the performance of the contract. This report will be required on or before the expiration date of the contract.

c. Program Plan

The Contractor shall prepare a program plan comprised of anticipated completion dates of key milestones. This report will be required on or before thirty (30) days from the date of award in Phase I and on or before thirty (30) days from the beginning of Phase II.

d. In Vivo Reports

The Contractor shall prepare a report which will contain the important measurements that indicate the physiological status of the animals as well as device performance. This report will be required biweekly during chronic in vivo TAH performance tests.

e. Final Technical Report - Phase I

Ninety days before the end of Phase I, the contractor shall prepare and submit a final technical report of progress of activities, specifically describing accomplishments on a task by task basis. The demonstrated accomplishments shall include, at a minimum, a TAH design for five year life, two hermetically sealed TAH systems tested in vitro for at least 3 months two hermetically sealed TAH systems evaluated in animals over at least a two month period, a completed test fixture appropriate for performing device readiness testing for at least two TAH systems, a Quality Control and Quality Management program in place, etc. An operational TAH system shall accompany the Final Technical Report.

f. Final Technical Report - Phase II

Ninety days before the end of Phase II, the contractor shall prepare and submit a final technical report of progress of activities, specifically describing accomplishments on a task by task basis. The accomplishments shall include, at a minimum, the results of the in vitro device readiness testing over a two year period and the results of the chronic animal testing to achieve 40 animal months of failure free operation. An operational TAH system shall accompany the Final Technical Report.

#### SECTION D - PACKAGING, MARKING AND SHIPPING

All deliverables required under this contract shall be packaged, marked and shipped in accordance with Government specifications. The Contractor shall guarantee that all required materials shall be delivered in immediate usable and acceptable condition.

#### SECTION E - INSPECTION AND ACCEPTANCE

- a. The Contracting Officer or the duly authorized representative will perform inspection and acceptance of materials and services to be provided.
- b. For the purpose of this ARTICLE, the Project Officer is the authorized representative of the Contracting Officer.
- c. Inspection and acceptance will be performed at:

National Heart, Lung, and Blood Institute  
National Institutes of Health  
Federal Building, Room 4C04  
7550 Wisconsin Avenue  
Bethesda, Maryland 20892

Acceptance may be presumed unless otherwise indicated in writing by the Contracting Officer or the duly authorized representative within 30 days of receipt.

- d. This contract incorporates the following clause by reference, with the same force and effect as if it were given in full text. Upon request, the Contracting Officer will make its full text available.

FAR Clause No. 52.246-8, INSPECTION OF RESEARCH AND DEVELOPMENT - COST REIMBURSEMENT (APRIL 1984)

#### SECTION F - DELIVERIES OR PERFORMANCE

##### ARTICLE F.1. DELIVERIES.

- a. Satisfactory performance of the final contract shall be deemed to occur upon delivery and acceptance by the Contracting Officer, or the duly authorized representative, of the following items in accordance with the stated delivery schedule:
  - (1) The items specified below as described in SECTION C, ARTICLE C.1 and C.2 will be required to be delivered F.O.B. Destination as set forth in FAR 52.247-35, F.O.B. DESTINATION, WITHIN CONSIGNEES PREMISES (APRIL 1984), and in accordance with and by the date(s) specified below [and any specifications stated in SECTION D, PACKAGING AND MARKING, of the contract]:

Phase I

<u>Item</u>	<u>Description</u>	<u>Quantity</u>	<u>Delivery Schedule</u>
(a)	Program Plan	3	30 days from the date of contract award.
(b)	<u>In Vivo</u> Report	3	Biweekly during chronic <u>in vivo</u> TAH performance tests.
(c)	Quarterly Reports	3	15 days following the end of each three-month interval after the date of award.
(d)	Draft Annual Report	3	90 days before the anniversary dates of the award.
(e)	Annual Reports	3	Yearly, on anniversary dates of award.
(f)	Final Phase I Technical Report	3	90 days before the completion of Phase I.
(g)	Operational TAH system	1	Completion date of Phase I.

Phase II

<u>Item</u>	<u>Description</u>	<u>Quantity</u>	<u>Delivery Schedule</u>
(a)	Program Plan	3	30 days from the beginning day of Phase II.
(b)	<u>In Vivo</u> Report	3	Biweekly during chronic <u>in vivo</u> TAH performance tests.
(c)	Quarterly Reports	3	15 days following the end of each three-month interval after the start date of Phase II.
(d)	Draft Annual Report	3	90 days before the anniversary dates of the start of Phase II.

(e)	Annual Reports	3	Yearly, on anniversary dates of the start of Phase II.
(f)	Draft Final Phase II Technical Report	3	90 days before contract expiration.
(g)	Final Phase II Technical Report, summary of salient report	3	Contract expiration date.
(h)	Operational TAH System	1	Contract expiration date.

The above items shall be addressed and delivered to:

**Phase I**

<u>Addressee</u>	<u>Deliverable Item No.</u>	<u>Quantity</u>
Project Officer National Heart, Lung and Blood Institute National Institute of Health Bethesda, MD. 20892	(a) Program Plan	2
	(b) <u>In Vivo</u> Report	2
	(c) Quarterly Reports	2
	(d) Draft Annual Report	2
	(e) Annual Report	2
	(f) Final Phase I Technical Report	2
	(g) Operational TAH system Phase I	1
Contracting Officer HLVD Contracts Section National Heart, Lung and Blood Institute National Institute of Health Bethesda, MD. 20892	(a) Program Plan	1
	(b) <u>In Vivo</u> Report	1
	(c) Quarterly Reports	1
	(d) Draft Annual Report	1
	(e) Annual Report	1
	(f) Final Phase I Technical Report	1

**Phase II**

<u>Addressee</u>	<u>Deliverable Item No.</u>	<u>Quantity</u>
Project Officer National Heart, Lung and Blood Institute National Institute of Health Bethesda, MD. 20892	(a) Program Plan	2
	(b) <u>In Vivo</u> Report	2
	(c) Quarterly Reports	2
	(d) Draft Annual Report	2
	(e) Annual Report	2
	(f) Draft Final Phase II Technical Report	2
	(g) Final Phase II Technical Report	1
	(h) Operational TAH system Phase II	1

Contracting Officer	(a) Program Plan	1
HLVD Contracts Section	(b) <u>In Vivo</u> Report	1
National Heart, Lung and Blood Institute	(c) Quarterly Reports	1
National Institute of Health	(d) Draft Annual Report	1
Bethesda, MD. 20892	(e) Annual Report	1
	(f) Draft Final Phase II Technical Report	1
	(g) Final Phase II Technical Report	1

#### ARTICLE F.2. STOP WORK ORDER

Any contract resulting from this RFP will contain the following:

This contract incorporates the following clause by reference, with the same force and effect as if it were given in full text. Upon request, the Contracting Officer will make its full text available.

FEDERAL ACQUISITION REGULATION (48 CFR CHAPTER 1) CLAUSE: 52.212-13, STOP WORK ORDER (AUGUST 1989) with ALTERNATE I (APRIL 1984)

#### SECTION G - CONTRACT ADMINISTRATION DATA

Any contract awarded from this RFP will contain the following:

#### ARTICLE G.1. PROJECT OFFICER

The following Project Officer(s) will represent the Government for the purpose of this contract:

[To be specified during negotiations]

The Project Officer is responsible for: (1) monitoring the Contractor's technical progress, including the surveillance and assessment of performance and recommending to the Contracting Officer changes in requirements; (2) interpreting the statement of work and any other technical performance requirements; (3) performing technical evaluation as required; (4) performing technical inspections and acceptances required by this contract; and (5) assisting in the resolution of technical problems encountered during performance.

The Contracting Officer is the only person with authority to act as agent of the Government under this contract. Only the Contracting Officer has authority to: (1) direct or negotiate any changes in the statement of work; (2) modify or extend the period of performance; (3) change the delivery schedule; (4) authorize reimbursement to the Contractor any costs incurred during the performance of this contract; or (5) otherwise change any terms and conditions of this contract.

The Government may unilaterally change its Project Officer designation.

ARTICLE G.3. KEY PERSONNEL

The personnel specified in this contract are considered to be essential to the work to be performed hereunder. Prior to diverting any of the specified individuals to other programs, the Contractor shall notify the Contracting Officer reasonably in advance and shall submit justification (including proposed substitutions) in sufficient detail to permit evaluation of the impact on the program. No diversion shall be made by the Contractor without the written consent of the Contracting Officer; provided, that the Contracting Officer may ratify in writing such diversion and such ratification shall constitute the consent of the Contracting Officer required by this article. The contract may be amended from time to time during the course of the contract to either add or delete personnel, as appropriate.

The following individuals are considered to be essential to the work being performed hereunder:

NAME

TITLE

[To be specified during negotiations]

ARTICLE G.4. INVOICE SUBMISSION

- a. Invoice/Financing Request Instructions for NIH Cost-Reimbursement Type Contracts, NIH(RC)-1, are attached and made part of this contract. The instructions and the following directions for the submission of invoices/financing requests must be followed to meet the requirements of a "proper" payment request pursuant to FAR 32.9.

Invoices/financing requests shall be submitted concurrently as follows:

- (1) An original and two copies to the following designated payment office:

National Institutes of Health  
Division of Financial Management  
Chief, Contracts Section, FAAB  
Building 31, Room B1B05A  
9000 Rockville Pike  
Bethesda, Maryland 20892

- (2) Three copies to the following approving officer:

Contracting Officer  
HLVD Contracts Section  
National Heart, Lung and Blood Institute, NIH  
Federal Building, Room 4C04  
Bethesda, Maryland 20892

Inquiries regarding payment of invoices should be directed to the designated payment office, attention of Chief, Contracts Section, FAAB, (301) 496-6452.

ARTICLE G.5. CONTRACT FINANCIAL REPORT

- a. Financial reports on the attached Form NIH-2706, Financial Report of Individual Project/Contract, shall be submitted by the Contractor in accordance with the Instructions for Completing Form NIH-2706, which accompany the form, in an original and two copies, not later than the 30th working day after the close of the reporting period. The line entries for subdivisions of work and elements of cost (expenditure categories) which shall be reported within the total contract are listed in paragraph e., below. Subsequent changes and/or additions in the line entries shall be made in writing.
- b. Unless otherwise stated in that part of the Instructions for Completing Form NIH-2706, "Preparation Instructions," all columns A through J, shall be completed for each report submitted.
- c. The first financial report shall cover the period consisting of the first full three calendar months following the date of the contract, in addition to any fractional part of the initial month. Thereafter, reports will be on a quarterly basis.
- J. The Contracting Officer may require the Contractor to submit detailed support for costs contained in one or more interim financial reports. This clause does not supersede the record retention requirements in FAR Part 4.7.
- e. The following are examples of expenditure categories to be reported:

<u>Expenditure Category</u> A	<u>Percentage of</u> <u>Effort/Hours</u>
(1) Direct Labor	
(a) Principal Investigator	
(b) Co-Principal Investigator	
(c) Key Personnel	
(i)	
(ii)	
(iii)	
(2) Professional Personnel - Other	
(3) Personnel Other	
(4) Fringe Benefits	
(5) Materials/Supplies	
(6) Travel	
(7) Equipment	
(8) Indirect Cost	
(9) G&A	
(10) Premium Pay	
(11) Computer Costs	
(12) Consultant Costs	
(13) Subcontract Costs	
(14) Fee	
(15) Total	

#### ARTICLE G.6. INDIRECT COST RATES

In accordance with Federal Acquisition Regulation (FAR) (48 CFR Chapter 1) Clause 52.216-7(d)(2), Allowable Cost and Payment incorporated by reference in this contract in Part II, Section I, the cognizant Contracting Officer responsible for negotiating provisional and/or final indirect cost rates is identified as follows:

Chief, Financial Advisory Services Branch  
Division of Contracts and Grants  
Building 31, Room 1B43  
National Institutes of Health  
Bethesda, Maryland 20892

These rates are hereby incorporated without further action of the Contracting Officer.

#### ARTICLE G.7. GOVERNMENT PROPERTY

If this RFP will result in the acquisition or use of Government Property provided by the contracting agency or if the Contracting Officer authorizes in the preaward negotiation process, the acquisition of property (other than real property), this ARTICLE will include applicable provisions and incorporate the DHHS Publication (OS) 686, entitled, Contractor's Guide for Control of Government Property, (1990).

#### ARTICLE G.8. GOVERNMENT SUPPLY SOURCES

Any contract resulting from this RFP will incorporate the following clause by reference, with the same force and effect as if it were given a full text. Upon request, the Contracting Officer will make its full text available.

FEDERAL ACQUISITION REGULATION (48 CFR CHAPTER 1) CLAUSE: 52.251-1, GOVERNMENT SUPPLY SOURCES (APRIL 1984)

### SECTION H - SPECIAL CONTRACT REQUIREMENTS

#### ARTICLE H.1. SUBCONTRACTING PROVISIONS

##### a. Small Business and Small Disadvantaged Business Subcontracting Plan

- (1) The Small Business and Small Disadvantaged Business Subcontracting Plan, dated \_\_\_\_\_ is attached hereto and made a part of this contract.
- (2) The failure of any Contractor or subcontractor to comply in good faith with the Clause entitled "Utilization of Small Business Concerns and Small Disadvantaged Business Concerns" incorporated in this contract and the attached Subcontracting Plan, will be a material breach of such contract or subcontract and subject to the remedies reserved to the Government under FAR Clause 52.219-16 entitled, "LIQUIDATED DAMAGES - SMALL BUSINESS SUBCONTRACTING PLAN."

b. Subcontracting Reports

- (1) The Contractor shall submit the original and 1 copy of Subcontracting Report for Individual Contracts, SF-294 in accordance with the instructions on the report as referenced in Public Law 95-507, Section 211. Regardless of the effective date of this contract, the Report shall be submitted on the following dates for the entire life of this contract:

April 30th  
October 30th

The Report shall be sent to the following address:

Contracting Officer  
HLVD Contracts Section  
National Heart, Lung and Blood Institute, NIH  
Federal Building, Room 4C04  
Bethesda, Maryland 20892

- (2) The Contractor shall submit 1 copy of Summary Subcontract Report, SF-295 in accordance with the instructions on the report as referenced in Public Law 95-507, Section 211. The Summary Contracting Report shall be submitted annually on the following date for the entire life of this contract:

October 30th

The first report shall be submitted after the first full year of this contract in addition to any fractional part of the year in which this contract became effective. This Report shall be mailed to the following address:

Office of Small and Disadvantaged Business Utilization  
Department of Health and Human Services  
Hubert H. Humphrey Bldg., Room 517-D  
200 Independence Avenue, S.W.  
Washington, D.C. 20201

ARTICLE H.2. SALARY RATE LIMITATION IN FISCAL YEAR 1992\*

Pursuant to Public Law (P.L.) 102-107, no NIH Fiscal Year 1992 (October 1, 1991 - September 30, 1992) funds may be used to pay the direct salary of an individual through this contract at a rate in excess of \$125,000 per year (direct salary is exclusive of Overhead, Fringe Benefits and General and Administrative Expenses). The \$125,000 per year salary limit also applies to individuals proposed under subcontracts. If this is a multi-year contract, it may be subject to unilateral modification by the Government if an individual's salary rate exceeds any salary rate ceiling established in future DHHS appropriation acts. P.L. 102-107 states in pertinent part:

"None of the funds appropriated in this title for the National Institutes of Health and the Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration shall be used to pay the salary of an individual through a grant or other extramural mechanism at a rate in excess of \$125,000 per year."

\*Legislation is pending for salary rate limitation for Fiscal year 1993. This article will be modified when the public law has been signed.

ARTICLE H.3. RESTRICTION FROM USE OF LIVE VERTEBRATE ANIMALS

UNDER GOVERNING POLICY, FEDERAL FUNDS ADMINISTERED BY THE PUBLIC HEALTH SERVICE (PHS) SHALL NOT BE EXPENDED FOR RESEARCH INVOLVING LIVE VERTEBRATE ANIMALS WITHOUT PRIOR APPROVAL BY THE OFFICE FOR PROTECTION FROM RESEARCH RISKS (OPRR) OF AN ASSURANCE TO COMPLY WITH THE PHS POLICY ON HUMANE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS. THIS RESTRICTION APPLIES TO ALL PERFORMANCE SITES WITHOUT OPRR-APPROVAL ASSURANCES, WHETHER DOMESTIC OR FOREIGN.

PART III  
LIST OF DOCUMENTS.  
EXHIBITS AND OTHER ATTACHMENTS

PART III - LIST OF DOCUMENTS, EXHIBITS AND OTHER ATTACHMENTS

SECTION J - LIST OF ATTACHMENTS

<u>TITLE</u>	<u>DATE</u>	<u># of PAGES</u>
1. Packaging and Delivery of Proposal	Dec., 1988	2
2. Statement of Work	Oct., 1992	17
3. Invoice/Financing Request Instructions for NIH, Cost-Reimbursement Type Contracts, NIH(RC)-1 <sup>5</sup>	Jan., 1991	5
4. HHS 646, Financial Report of Individual Project/Contract <sup>5</sup>	Jan., 1981	1
5. Instructions for Completing Form HHS-646 <sup>5</sup>	Dec., 1990	4
6. Subcontract Plan Format <sup>4</sup> or	May, 1991	8
7. Procurement of Certain Equipment, NIH(RC)-7 (OMB Bulletin 81-16) <sup>5</sup>	Apr., 1984	1
8. Disclosure of Lobbying Activities, OMB Form SF-LLL <sup>2</sup>	Dec., 1989	3
9. Proposal Summary and Data Record, NIH-2043 (Rev. 6/82) <sup>2</sup>	June, 1982	2
10. Technical Proposal Cost Information <sup>1</sup>	Dec., 1988	1
11. Contract Pricing Proposal, SF 1411 <sup>2</sup>	July, 1987	1
12. Breakdown of Proposed Estimated Cost (plus fee) and Labor Hours <sup>2</sup>	Dec., 1988	2
13. Summary of Related Activities <sup>1</sup>	March, 1984	1
14. Proposal Intent Response Sheet	March, 1984	1
15. Government Notice for Handling Proposals <sup>1</sup>	Apr., 1984	1
16. International Standard ISO 9000.	ISO 9000:1987	9
17. Rosenberg, G, et al. report.	June, 1990	8
18. NIH Publication No. 1 85-2723,	Oct., 1983	5
19. Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals.	N/A	1

Footnotes:

1. These forms must be completed (where applicable) and submitted with the Technical Proposal.
2. These forms must be completed (where applicable) and submitted with the Business Proposal.
3. These forms are for informational purposes only.
4. If applicable, this form is to be completed and submitted with the Technical Proposal. ALL INSTITUTIONS MUST HAVE THE FORM REVIEWED AND APPROVED BY THEIR INSTITUTIONAL REVIEW COMMITTEE.
5. These forms will be attached to any contract resulting from this RFP.

PACKAGING AND DELIVERY OF THE PROPOSAL

Your proposal shall be organized as specified in Section L.2., "Instructions to Offerors" - General Instructions. Shipment and marking shall be as indicated below.

EXTERNAL PACKAGE MARKING

In addition to the address cited below, mark each package as follows:

"RFP NO. 92-28

TO BE OPENED BY AUTHORIZED GOVERNMENT PERSONNEL ONLY"

NUMBER OF COPIES

PLEASE NOTE - THE TECHNICAL PROPOSAL SHALL BE SENT IN SPLIT SHIPMENTS TO TWO LOCATIONS. PLEASE READ THE FOLLOWING INFORMATION CAREFULLY.

A. TECHNICAL PROPOSAL ONLY

ORIGINAL\* AND 25 COPIES TO:

If hand-delivered or delivery service

Joan E. O'Brien  
Contract Specialist  
HLVD Contracts Section  
National Heart, Lung, and  
Blood Institute, NIH  
Federal Building, Room 4C04  
7550 Wisconsin Avenue  
Rockville, Maryland 20814

If using U.S. Postal Service

Joan E. O'Brien  
Contract Specialist  
HLVD Contracts Section  
National Institutes of Health  
National Heart, Lung, and  
Blood Institute  
Federal Building, Rm. 4C04  
Bethesda, Maryland 20892

COPIES TO:

If hand-delivered or delivery service

Review Branch  
Division of Extramural Affairs  
National Heart, Lung and  
and Blood Institute, NIH  
Westwood Building, Room 5A14  
5333 Westbard Avenue  
Bethesda, Maryland 20816

If using U.S. Postal Service

Review Branch  
Division of Extramural Affairs  
National Institutes of Health  
National Heart, Lung, and  
Blood Institute  
Westwood Building, Room 5A14  
Bethesda, Maryland 20892

B. BUSINESS PROPOSAL

ORIGINAL\* AND 10 COPIES TO:

If hand-delivered or delivery service

If using U.S. Postal Service

Joan E. O'Brien  
Contract Specialist  
HLVD Contracts Section  
National Heart, Lung, and  
Blood Institute, NIH  
Federal Building, Room 4C04  
7550 Wisconsin Avenue  
Bethesda, Maryland 20814

Joan E. O'Brien  
Contract Specialist  
HLVD Contracts Section  
National Institutes of Health  
National Heart, Lung, and  
Blood Institute  
Federal Building., Room 4C04  
Bethesda, Maryland 20892

\*THE ORIGINAL PROPOSAL MUST BE READILY ACCESSIBLE FOR DATE STAMPING.

NOTE: The U.S. Postal Service's "Express Mail" does not deliver to the Bethesda, Maryland address. Any package sent to the Bethesda address via this service will be held at a local post office for pick-up. The Government is not responsible for picking up any mail at a local post office. If a proposal is not received at the place, date, and time specified herein, it will be considered a "late proposal."

## STATEMENT OF WORK

### INTRODUCTORY STATEMENT

The purpose of the RFP is to solicit proposals for research, development, and evaluation of tether-free, miniature, implantable, electrically energized total artificial heart replacement systems. **INNOVATIVE AND STATE-OF-THE-ART CONCEPTS WILL BE CONSIDERED; HOWEVER, SIGNIFICANT FEASIBILITY DATA MUST BE PROVIDED.**

A two-phased program is planned. Phase I (October 1, 1993 through September 30, 1996) comprises design completion for a five year Total Artificial Heart (TAH) life, demonstration of manufacturability, short term performance testing in animals and short term bench testing of several TAH systems to demonstrate the contractor's capability to begin readiness (reliability) testing. It is anticipated that fewer than four contracts will continue into Phase II. The decision to continue each of the contract programs into Phase II will be based on successful completion of Phase I and the Government's judgment of merit for both the Phase I work and the planned program to be performed in Phase II. It is anticipated that technical merit will be evaluated at that time by means of the same criteria listed in Part 17 below for the initial technical review with an emphasis placed on the results of the Phase I work.

Phase II (October 1, 1996 through September 30, 2000) will consist of in vitro formal reliability and in vivo animal testing of implantable total artificial heart systems. In vitro testing and evaluation of a sufficient number of TAH systems will establish the required reliability, and animal performance testing in a series of animal experiments will establish that TAH performance can be maintained in an in vivo environment. It is recognized that real-time evaluation of the integrated TAH over 5 years is not feasible, and thus the device readiness testing for reliability is required for at least two years. However, the offeror must describe any components of the TAH which have already been life tested for five years or which are amenable to accelerated life testing to be performed during this phase.

The proposed TAH systems must be designed and developed specifically for human use. In vivo testing will of necessity be performed in animals, but the device should not be specifically designed for animals. **THIS SOLICITATION EXCLUDES CLINICAL TESTING AND THE DEVELOPMENT OF A SINGLE VENTRICLE ASSIST DEVICE.** Proposals which offer to develop only portions of the TAH will be considered unacceptable.

Phase II is predicated on the assumption that one or more TAH systems developed in Phase I have progressed to a point where the establishment of device and team readiness guidelines is warranted. These devices will eventually provide permanent circulatory support in patients with forms of ventricular failure not amenable to medical or surgical treatment.

A Steering Committee including the principal investigators of each of the contractors and the NHLBI Project Officer will make the major scientific decisions regarding the development of the study protocol and manual of operations during Phase II and will be responsible for governing the conduct of the study thereafter. The Chairperson will be appointed by the NHLBI. During Phase I, the Steering Committee will meet six (6) times over the three (3) year period. During Phase II,

it is anticipated that the Steering Committee will meet ten (10) times over the four (4) year period.

A Technical Review Committee (TRC) composed of experts in relevant medical, engineering, ethical, and statistical fields will be established by NHLBI to review periodically the progress of the study during Phase II. Relevant Federal agencies will have ad-hoc observers. The TRC will advise the NHLBI regarding progress and direction of the efforts of the contractors.

#### Proposal Guidelines

Each proposal submitted in response to the RFP must offer to perform research and development on a single system concept. The offeror must provide clear rationale for the selection of major system components. The offeror must provide supportive data using its prototype TAH to demonstrate that it is able to achieve the goals and timetable established in this solicitation. The following provides guidelines for information to be included in the scientific proposal and amplifies the review criteria which will be used to evaluate each proposal.

The TAH must be capable of supporting the full cardiac output as described below. Although pulsatile pumps need not mimic the "normal" ventricular pulse or arterial pressure waveforms, they should generally produce a substantial pulsatile component in the arterial pressure. Offerors must provide evidence that the rate of pressure rise and fall in the pump emulates the natural heart and does not cause premature failure or wear of the pump components (e.g., inlet or outlet valves) or excessive turbulence, or hemolysis of blood. Pump designs without a pulsatile output are not excluded from this solicitation; however, the rationale and justification of the design with appropriate feasibility studies must be presented. **PHYSIOLOGICAL TESTING OF PULSATILE VERSUS NON-PULSATILE PUMPING OF BLOOD IS EXCLUDED FROM THE RFP.**

It is recognized that in an implantable TAH system, a variable volume will occur between the blood pump actuator piston (or similar mechanism) and the electrical energy converter. Appropriate techniques must be provided to prevent the buildup of pressure in the variable volume which would inhibit or prevent pump filling. Left and right atrial pressures must mimic normal physiology. The design must avoid "venting" to the body surface, and must be capable of adjusting to atmospheric pressure changes. The issue of leakage across membranes must be addressed, e.g., pump bladder, variable volume device. An overall system fluid leakage rate (gas with SF<sub>6</sub> or liquid) of 10<sup>-7</sup> cc/s at 30 Torr shall be a design goal.

Consideration should be given to the overall efficiency of the TAH, over its anticipated operating range. Efficiencies of 20 percent or greater are desirable. System efficiency as used here is the work output of the blood pump divided by the electrical energy provided to the system from an extracorporeal power source/battery pack.

It is required that the implantable TAH be specifically designed for a selected anatomical position in the human and that the appropriate dimensions, configuration, and weight be physiologically compatible. Offeror must describe system limitations of the TAH with regard to body habitus, age, and gender (excluding morbid obesity -- Body Mass Index  $\geq 43.0$  Kg/m<sup>2</sup>). Incorrect positioning or surgical attachment of the

replacement TAH system may be injurious to neighboring tissues. Obstruction to venous return and/or compromise of nearby organ systems must be avoided.

It is desirable that control of the systems emphasize auto-regulation (e.g., Frank-Starling mechanism). Ideal pump systems should present minimal resistance to inlet blood flow and consistently deliver a major fraction of the volume of blood received into the arterial system in an efficient fashion. Appropriate control techniques must be developed to account for the flow differences between the right and left ventricles. The TAH control system must also adapt to ambient pressure changes. The system must not stall under any operational mode.

It is necessary that potential catastrophic failure mechanisms be eliminated from the TAH design. Potential failure mechanisms should result in only reduced or degraded performance which is not life threatening and allows sufficient time for corrective action.

Since the determinants of blood-material interactions are not fully understood at the present, choice of materials (natural or synthetic) for the blood- and tissue-contacting surfaces of the pumping chambers must be carefully documented, and the physical and chemical properties of the materials must be characterized. The choice of biologically quiescent or bioactive materials must be justified. The transfer of water across blood-contacting material could damage certain energy converter components. Methods to eliminate or minimize fluid transfer across these surfaces must be included in the design. Pertinent implanted material specimens should be carefully retrieved, preserved, and evaluated to determine their interaction with blood or tissue components. **PRIMARY AND SECONDARY SOURCES MUST BE IDENTIFIED FOR ALL MATERIALS TO BE USED FOR BLOOD AND/OR TISSUE CONTACTING SURFACES.**

The protocols for characterization shall include techniques with the sensitivity and specificity to detect changes which may occur as a result of fabrication procedures, sterilization and storage. In choosing which tests to use, the offeror shall consider the environmental changes which may alter surface properties during the fabrication of a device and identify the types of analysis which could detect changes induced by such variables as curing rate, casting surface properties, light exposure, sterilization, storage, etc. The materials shall be evaluated before, after, and where possible, during in vivo testing. **RESEARCH ON MECHANICAL PROPERTIES AND BASIC MECHANISMS OF BLOOD-MATERIAL INTERACTIONS ARE EXCLUDED FROM THE RFP.**

Research on electrochemical batteries is not excluded in this RFP, although the development of internal and external power sources using state-of-the-art batteries is a more practical approach since research support is limited. The proposed system must provide for the transfer of energy from the external battery pack in a fail-safe manner through or across the intact skin to power the implanted system components. The device must provide for emergency, hygienic, and other short-term personal needs using an internal battery pack or other means.

The performance of the TAH must be evaluated in animals prior to clinical use. The contractor should discuss the advantages and disadvantages of the particular animal model selected, including any design alterations that may be necessary for animal testing as compared with the design configured for human use.

a. Performance Goals

Typically, an implantable TAH should:

- Be capable of supporting the failed ventricles with an output of eight liters per minute.
- Provide for five years of tether-free operation.
- Include a reliable control system which is responsive to varying circulatory demands.
- Be associated with little or no infection, hemolysis, thrombosis, clots, or emboli and require little or no antithrombotic therapy.
- Be capable of operation in the presence of electric, magnetic, and electromagnetic fields encountered in typical home, work, social, and recreational environments.
- Be compatible with the body following initial implantation response (e.g., non-toxic non-inflammatory, non-corrosive, etc.), impervious to body fluids, stable in the biologic environment and free of leakage of device fluids into surrounding tissues.
- Avoid thermal management problems and operate reliably at body temperature without localized "hot spots" or causing local tissue injury.
- Provide rechargeable external electrochemical energy storage to support the TAH for at least 8 hours and means for alerting the patient for replacement of the power source.
- If the offeror chooses to provide implantable rechargeable electrochemical energy storage to support the TAH for emergency and hygienic purposes, sufficient energy should be provided for a continuous output of 6 liters per minute for 30 minutes.

b. Human Factors

The device is to be used only in a situation in which it offers at least as likely benefit as any known accepted technique or any experimental technique which is available for clinical trial. Consideration of patient quality of life is paramount.

The TAH should:

- Be capable of reliable operation in any orientation, in the presence of typical environmental vibration (e.g., airplane, auto, etc.), mechanical shocks (e.g., falls, auto accident, etc.) and muscle movement. It should also be easily started, should not produce adverse gyroscopic effects and should safely dissipate excess heat.

- Have system packaging parameters such as shape, weight, volume, attachments, and edges, which are compatible with both internal and external human anatomy (minimize organ displacement and cosmetic deformities), and minimize potential for pressure necrosis or mechanical erosion. The system should avoid bulky or heavy extracorporeal components.
- Provide psychologically and physiologically acceptable noise and vibration characteristics to the recipient and observers.

c. Design Reliability and Performance in Animals

- The expected reliability of the device over its intended period of life must be established, using generally accepted practices.
- The functioning and the effects of the device must be characterized in bench testing and in experimental animals.
- The device must be fully described as to quality, materials, and methods of use.
- There must be evidence of reasonable safety against potential ordinary hazards of devices such as electrical shocks, as well as against any special hazards which may be associated with the device; the device must not fail catastrophically and whenever feasible, the device shall be failsafe.
- The medical-surgical team must have specific and extensive familiarity and actual experience with the device.
- The consequences and courses of action if the device fails must be considered and a plan of action outlined.

NOTE FOR FUTURE CONSIDERATION

A goal of this work is to develop a device for use with humans. It is anticipated that future work using this device with humans will be undertaken after the completion of this program. Offerors are reminded that an Investigational Devices Exemption must be obtained from the Food and Drug Administration before human investigation is initiated. However, **CONTRACT AWARDS MADE UNDER THIS RFP WILL NOT INCLUDE HUMAN USE OF TAH DEVICES.**

d. Design and Manufacturing Documentation

System and component design, materials used, methods of manufacture and operating procedures must be described and illustrated in detail. Second sources for critical and subcontracted components must be documented.

Offerors are encouraged to consider all applicable FDA laws and regulations when planning their research program such as "Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies" (21 Congressional Federal Registry (CFR) Part 58) and the "Good Manufacturing Practice Regulation" (21CFR, Part 820).

Additionally, post-award planning should consider regular visits with FDA personnel to exchange information.

e. Quality Control and Quality Management (QC&QM)

The International Organization for Standardization has published guidelines for quality management. These guidelines shall be used by TAH contractors (ISO 9000, Attachment 16).

The purpose of this quality control and management program is to ensure requisite quality among the systems, including those under test and those that will be available for animal testing. Processes and process control must be detailed and fully described. There shall be no "blind" processes or procedures.

In instances of proprietary technology or components, these procedures must demonstrate that the quality of these components is invariant. Both new and refurbished components must pass the same QA/QC procedures.

f. Packaging and Labeling

Offerors must define the packing procedures for shipment of the devices for future clinical use. The package to be included with each device must contain general information, operating instructions, precautions and descriptions of all procedures and tests which have to be completed before device implantation.

Protocols for device sterilization must be defined and tests performed to demonstrate the stated shelf life of the device and components (e.g., internal and external power packs).

Recommended shipping and handling procedures must be described, including any special precautions required to assure the safety and integrity of the device.

g. Mock Loop and Characterization of System Performance

The operation of the system must be characterized in a mock circulation loop under varied conditions with the intent of documenting the operational domain, device parameters and limits of system performance. Test procedures should be documented in sufficient detail, including the viscosity of the blood analog and the test temperature, so that different investigators can achieve substantially the same results with the same device and mock circulatory loop. It is recommended that a mock loop be used for these tests having characteristics equivalent to those described by a 1990 Artificial Heart Committee (see Attachment 17).

The test procedures should cover both transient and steady state evaluation of the TAH. Steady state performance evaluation should include three specific points: (1) 8 L/min at 110 mm Hg average aortic pressure; (2) 5 L/min at 100 mm Hg average aortic pressure; and (3) the maximum cardiac output that corresponds to a left atrial filling pressure of 15 mm Hg and an average aortic pressure of 120 mm Hg. For points (1) and (2), the lowest filling pressure consistent with the above output points should be utilized, the goal being a

filling pressure just ahead of the left atrial inlet valve of 15 mm Hg or less (right atrial pressure less than or equal to 10 mm Hg).

Transient operation defines the system response to rapid changes in beat rate, stroke volume and systemic pressure. Transient operation test points should include: (1) varying the beat rate rapidly from 70 to 100 BPM and similarly back to 70 BPM; and (2) rapidly changing pump flows by approximately 40%. The parametric rate of change should be documented.

Leakage across components that separate different fluids must be measured periodically, including variable volume devices, pump bladders, and hydraulic or pneumatic lines. The total TAH system leakage rate should not exceed  $10^{-7}$  cc/s at 30 Torr with SF<sub>6</sub>.

### Device Readiness

The objective of the Device Readiness Testing Program is to demonstrate that the TAH can function safely, effectively and with a high degree of reliability.

#### 1) Planned Reliability and Documentation

Along with the Phase I demonstration tests the developer shall document the readiness of the TAH for the initiation of these tests. A plan outlining achieved TAH reliability at a specified milestone, including planned number of devices and success/failure criteria, shall be prepared. The in vitro tests shall demonstrate a reliability of at least 80% with 80% confidence. The initial plan to demonstrate reliability must be provided in the proposal and may include trade-off studies showing number of test devices and operating test time or test effort versus reliability and associated confidence levels. All changes in the plan prior to initiation of reliability demonstration shall be documented. No change may be made in the conduct of the plan without prior approval of the NHLBI Project Officer.

#### 2) Sample Size

Current knowledge of medical device reliability precludes accelerated testing and suggests that the expected reliability be tested for the intended period of use. For the purpose of this RFP, reliability testing is planned for 8 systems with zero (0) failure for two years (80% Reliability, 80% Confidence Level).<sup>\*</sup> At least four of these systems will be recharacterized on the mock-loop and disassembled for inspection and analysis. Therefore, the reliability, including confidence level, should be extrapolated to five years of use.

Offerors may propose alternative experimental designs for Device Readiness Testing to achieve the minimum 80% reliability and 80% confidence levels.

### 3) System Testing

Simulated use tests must be performed to establish the engineering reliability of the implantable TAH system. These tests may be performed in vitro as described in Attachment 18, or using an in vivo approach recently described for muscle powered ventricles.\*\* Specific guidelines for performing system reliability tests are provided in this section, including test conditions, parameters and a test plan. Systems undergoing reliability tests should include all components. A finalized TAH prototype design must be established before initiation of tests. In preparation for device readiness testing in Phase II, at least two hermetically sealed TAHs must be tested for at least three months during Phase I.

High reliability for their period of use must be demonstrated for external and periodically replaceable components, such as external batteries. Based on sufficient engineering justification, this demonstration may be performed separately from implanted system tests.

#### a) Test Conditions

System tests should be conducted using mock loops with physiological flows and pressures. System inputs should simulate those that would normally be available in vivo. Positioning of the TAH in the mock loop shall approximate its anticipated position in the standing human. The tests should be conducted with all components at physiologic temperatures ( $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ), and the subsystems to be implanted should be immersed in a bath of normal saline (0.15M NaCl). The test environment should be monitored on a regular basis and parameters documented.

Offerors must discuss methods of coping with contamination of the fluid and chamber of the mock loop over the period of testing. The use of blood in a mock loop is usually not feasible. However, the TAH may perform differently when pumping blood as compared to other fluids. Offerors must discuss this issue.

#### b) Test Parameters

Systems should be operated at a mean aortic pressure of 100-120 mm Hg, and a mean flow of 6-8 L/min for approximately 50% of the time. For the remainder of the time, the system should be operated within the flow and pressure ranges of 4-6 L/min, 80-100 mm Hg mean aortic pressure. The lowest filling pressure consistent with those operational points should be used. Periodically, as per the test plan, flow should be recorded, with mean outflow and inflow pressures maintained at 120 and 15 mm Hg, respectively. Input current and power must be continuously monitored.

\*\* Pochettino, A, et al. Skeletal muscle ventricles with improved thromboresistance: 28 weeks in circulation. Ann Thorac Surg 53:1025-32, 1992.

c) TAH In Vitro Failure Criteria

If maximum TAH flow rates fall to less than 3.0 L/min over a period of 30 seconds with inflow pressures of 20 mm Hg and/or if the TAH cannot maintain a mean outlet pressure greater than 60 mm Hg, then it shall be considered a system failure. If this reduced flow occurs for less than a 30 second period but recurs more frequently than every 60 minutes, this shall also be considered a failure.

4) Monitoring; Progress and Event Reporting

During reliability testing in Phase II, each TAH will be monitored continuously for a set of parameters which characterize status and performance, e.g., inflow and outflow pressures, input current and power, output flow rate. Events will be communicated immediately and automatically, in real time, to the NHLBI Program Office. Weekly status reports to the Program Office will include performance data on selected parameters.

5) Post-Reliability TAH Evaluations

TAHs removed from reliability testing shall be examined, inspected, and analyzed with regard to system performance and integrity. Examination and documentation of mechanical electrical, electronics (including software), and physiochemical integrity of all components shall be performed on all system components. A detailed failure mode and effects analysis shall be performed to determine the root cause for all failed components.

i. In Vivo Characterization

Animal implant studies should be designed to demonstrate TAH performance in vivo. Device reliability should be demonstrated separately by in vitro tests, using guidelines described above.

The consistent response of the TAH to various physiologic and transiently unphysiologic states must be demonstrated in vivo in at least six (6) studies with the TAH in its finalized prototype configuration. Six individual systems must be evaluated during various steady state conditions over a reasonable range of physiologic variables, and during transient unphysiologic conditions. These studies are intended to establish the range of responses of the devices and to demonstrate the reproducibility of responses from device to device. Studies may be performed in acute or chronic animal experiments.

- 1) Operating conditions to be evaluated include: control modes, power system (internal and external, including charging and switching system) start-up sequence, and back-up mode of operation.
- 2) The ranges of steady state physiologic conditions include: Heart rate (60-120 beats per minute), arterial pressures (60-120 mm Hg), pump flow (4-8 L/min), left ventricular end-diastolic or atrial pressure (0-15 mm Hg).

- 3) A variety of conditions will be evaluated by changing preload, afterload, rhythm, and various states of ventricular failure. These conditions may be induced by volume load and unloading, by the use of drugs or by surgical intervention. They must be demonstrated in at least six experimental animals. These studies are intended to identify the limitations of the system.

j. Chronic In Vivo TAH Performance

The proposal must include a discussion of animal models, justification of the choice of a specific model, projected realistic test time for an implanted TAH in that model, and the specific aims which are expected to be achieved from these tests.

In Phase I, two hermetically sealed TAHs must be evaluated in animals over at least a two month period. During Phase II, reliable operation of the TAH in its final prototype configuration, and evidence of safe operation with minimal adverse effects on the experimental animal, must be demonstrated in a series of chronic five-month animal studies. Even though the in vitro studies may qualify the design for initially two and eventually five years of clinical use, limitations presently imposed by animal models are such that requirements for animal studies in excess of five months duration may not be realistic. All animal studies must conform to DHHS policy on animal experimentation as explained in Attachment 19. In order to qualify for clinical use of the TAH, the following studies must be performed during Phase II:

- 1) Chronic studies shall be undertaken in at least eight animals but no more than twelve animals.
  - a) Eight (8) animals shall be studied with acceptable TAH function for five months (mean) of continuous pumping. The goal is to complete at least 40 animal-months of testing, with each animal completing a minimum of four months.
  - b) Up to three (3) experiments can be terminated prior to four months due to failures unrelated to the TAH and one experiment with a TAH related failure.
  - c) These non-TAH related exclusions are of biological origin and include infections, accelerated calcification or physical growth which are more directly a consequence of the specific animal model. If the TAH delivers less than 2.0 L/min pump flow, or if other complications arise and continue despite all corrective efforts, the test shall be terminated.
  - d) All animals, excluding operative deaths, are to be included in the number of experiments above. Operative deaths are defined as animal deaths not traceable to TAH function occurring within 48 hours of the implant procedure.
- 2) The general condition of all animals is to be evaluated. In addition, appropriate hematologic, microbiologic, clinical chemistry and circulatory

parameters are to be measured to determine whether there are hazardous consequences due to the TAH implantation. Therapeutic regimens must be detailed.

- 3) It is necessary to document the proper function of the TAH during the course of the experiment (including during exercise). Documentation of pump flow, power consumption, and leakage rate across the variable volume device (if part of the design) is essential. Leakage rates should be measured across other membranes which separate different fluids, such as the pump bladder.
- 4) All animals (including early terminations) must have a complete autopsy including both gross and microscopic examination. Particular attention shall be paid to the anastomotic connections of the TAH to the cardiovascular system, to evidence of thromboembolic events and evidence of thermal damage in tissue adjacent to the TAH.
- 5) Biweekly reports shall be transmitted to the NHLBI Program Office regarding animal status. The reports will include the hematology profile, prothrombin time, and antithrombotic regimen for each animal with an implanted TAH.

k. Post-Explant TAH Evaluations

Each post-explant TAH shall be examined and documented in detail regarding system performance and component integrity.

- 1) Each TAH subjected to chronic studies shall have proper fixation of the blood contacting surface upon explantation for histopathological analysis. Internal pump surfaces including conduits and valves shall be examined both macroscopically and microscopically.
- 2) The pathology protocol used to evaluate the host-device interactions, in addition to specifying the standard gross and microscopic examination techniques to be used, should specify in detail any special additional studies that are planned. For example, an investigator could propose studying the local and/or systemic effects of tissue heating or vibration. Retrieval techniques for implanted materials and preservation of retrieved materials should be fully addressed. The implant must be retrieved and evaluated for its interaction with blood and tissue components. The manner in which the implant is preserved should maximize the possibility for future additional studies. Evaluation of the retrieved implant might include qualitative and quantitative description of the biological components adherent to the TAH (pump housing, bladder, valves) or which have penetrated the bulk of material (for example, lipids or calcium in a blood pump bladder).
- 3) Examination and documentation of mechanical, electrical, electronic and physiochemical integrity of all system components including software, shall be performed.

- 4) A detailed failure mode and effects analysis shall be performed on all failed components.

Summary of Contract Deliverable Items

(1) Phase I

Phase I accomplishments will be a major factor in determining which contractors will receive funding for Phase II. These demonstrated accomplishments must include, as a minimum:

A TAH design for five year life.

Two hermetically sealed TAH systems tested in vitro for at least three (3) months.

Two hermetically sealed TAH systems evaluated in animals over at least a two (2) month period.

A completed test fixture appropriate for performing device readiness testing for at least two TAH systems.

A Quality Control and Quality Management program in place.

One completely operational TAH system to NHLBI, packaged and labelled.

(2) Phase II

Deliverables required at the end of Phase II include:

A minimum of eight hermetically sealed TAH systems in their final "clinical" configuration tested over at least a two year period in vitro, and/or in vivo with no failures.

A minimum of 40 animal months of operation of implanted hermetically sealed TAH systems in eight animals, achieving at least four months duration in each animal.

One complete operational TAH system to NHLBI, packaged and labeled.

There is considerable overlap in the tasks which are required for Phases I and II. The table below summarizes requirements with references to sections a thru k, above:

	<u>Phase I</u>	<u>Phase II</u>
a. Performance Goals	X	X
b. Human Factors	X	X
c. Design Reliability; Animal Performance	X	X
d. Design, Manufacturing Documentation	X	X
e. QC&QM	X	X
f. Packaging	X	X
g. Mock Loop and Characterization	X	X

Statement of Work  
(10/07/92)

ATTACHMENT 2

h. Device Readiness		X
i. <u>In Vivo</u> Characterization	X	
j. <u>Chronic In Vivo</u> Performance		X
k. Post-Explant Evaluation	X	X

SCOPE OF WORK

Independently and not as an agent of the Government, the Contractor shall furnish all the necessary services, qualified personnel, material, equipment, and facilities, not otherwise provided by the Government as needed to perform the Statement of Work below:

PHASE I--October 1, 1993 through September 30, 1996

Task 1. Design

1. Using Quality of Life as the guiding factor, a reliability-based TAH design shall be developed that addresses quality, surface integrity, corrosion, control, software, flow, performance, materials, tissue and blood contacting surface configuration, biocompatibility, environmental compatibility, hemolysis, thromboembolism, intimal hyperplasia, infection, and manufacturing. Manufacturing design shall address computer aided reliability, process modeling, and systems engineering. The design model must be based upon five years of failure free life. It shall be updated and modified based upon test data and reported results.

a) Blood Pump

The contractor shall complete research, development, and evaluation of the blood pump component of the TAH. This effort includes fabrication and development of individual elements. Areas of study include, but are not limited to, materials evaluation and selection, bladder development and testing, inlet and outlet valve configurational studies, improved grafts, pump and housing development, hemodynamic studies, biologic studies, corrosion studies, and life testing of all components. Where appropriate, accelerated component life testing shall be performed to complement the real time testing. Manufacturability under QC&QM shall be demonstrated.

b) Energy System

The contractor shall complete development of the energy system selected to actuate and control the blood pump chambers. This effort includes in vitro characterization testing, component accelerated life testing, real time life testing, and energy system optimization studies. Manufacturability of this subsystem under QC&QM shall be demonstrated.

c) System Integration

Under QC&QM, the contractor shall integrate each element of the system into a TAH. Typical components included are the blood pump, energy converter, variable volume mechanism, power conditioning hardware and software, external and internal power sources, and diagnostic instrumentation.

Statement of Work  
(10/07/92)

ATTACHMENT 2

Appropriate interface studies, which include both hardware and software testing of the electrical, mechanical, and chemical integrity of the entire TAH must be completed. System integration and optimization studies shall address areas such as the anatomical location of the TAH, thermal management, control modes, orientation effects, variable volume mechanism, and manufacturability.

#### Task 2. Quality of Life

An estimate shall be made of the expected Quality of Life based on actual performance of the TAH. Indices of Quality of Life shall be enumerated, modified, and finalized.

#### Task 3. Quality Control and Quality Management (QC&QM)

The contractor shall develop and implement a program for Quality Control and Quality Management which includes all phases of manufacturing, procurement of components, assembly, testing, and post-test evaluation of the TAH. The contractor shall have a discrepancy reporting system, configuration control of the TAH design, and a procedure for incorporating any modifications which are introduced during the design or testing phases. The program shall involve subcontractors and alternate sources. The program, including human resource development, shall be updated and evaluated periodically as necessary based on test or other information. The ISO 9000 International Standard or equivalent will be employed.

#### Task 4. Documentation

The contractor shall develop a plan and shall provide documentation for all phases of design, production, and evaluation of the TAH. The preparation of design and manufacturing documentation shall be completed to meet FDA requirements.

#### Task 5. System Fabrication and Manufacturing

This task includes the fabrication of systems to meet development and testing requirements. Demonstration of system manufacturability, including raw material processing, workpiece fabrication, joining and assembly, test and inspection, and machining and tooling technologies, shall be completed. One operational system shall be delivered to NHLBI at the end of the Phase I contract period of performance.

#### Task 6. Test Equipment Fabrication and Documentation

All test equipment and test fixtures, including hardware and software, to be used for testing and evaluation shall be identified. Documentation shall be provided regarding the accuracy and precision of the test equipment. At least two fully operational test fixtures intended for use during Phase II device readiness testing must be completed by the end of Phase I.

#### Task 7. In Vitro Testing

TAHs shall be tested in mock loops (laboratory and/or animal) to verify performance, using at least two fully operational and independent TAH systems over a period of at

Statement of Work  
(10/07/92)

ATTACHMENT 2

least three months each. The TAHs shall be hermetically sealed and leakage measurements will be made for components such as bladders, variable volume devices, and hydraulic chambers. These tests shall simulate physiological environments as a prelude to Device Readiness Testing.

#### Task 8. Animal Testing for In Vivo Characterization

Animal experiments shall be performed with implanted TAHs. A major goal of this task will be to achieve two month survival in two animals, each supported with an implanted hermetically sealed TAH. The TAH shall be configured to conform to its ultimate configuration as a "clinical" system. Leakage rates of fluids shall be determined for components such as pump bladders, variable volume devices, and chambers containing hydraulic or other nonphysiologic fluids. The overall leakage rate of the implanted TAH shall be determined for each animal study.

#### Task 9. Biological Effects

The contractor shall perform studies to determine biological and physiological effects on animals with implanted TAHs for both acute and chronic experiments, and shall provide documentation of these effects.

#### Task 10. Anatomical Studies

The geometric suitability of intracorporeal components shall be determined using human cadaver fittings. The positioning of the TAH must be ascertained as feasible and as adaptable to such positional changes as may be expected in a mobile patient. The contractor shall demonstrate the TAH application in a range of cadaver sizes and extrapolate the sizes of living humans in whom the TAH would be appropriate.

#### Task 11. Device Retrieval and Evaluation

The contractor shall develop a plan, provide documentation, and implement device retrieval and evaluation after explanation from animals.

#### Task 12. Failure Mode and Effects

The contractor shall develop a plan and documentation for evaluating failure modes and making root cause determinations, and shall perform such evaluations for failures which occur during various phases of fabrication, assembly, manufacturing, and testing.

#### Task 13. FDA Requirements

The contractor shall develop and implement a program for interactions with FDA regarding manufacturing and testing practices as a prelude to preparation and submission of an application for an Investigational Device Exemption (IDE).

#### Task 14. Reports and Technical Data Packages

Quarterly, annual, and final technical reports shall be prepared. Financial reporting will also be required. In addition, a technical data package shall be prepared which fully documents the TAH design, including engineering drawings.

Scientific papers appropriate for publication in refereed journals are anticipated. The contractor shall collaborate with other contractors and the NHLBI in these efforts.

Task 15. Meetings

The contractor shall meet periodically with other contractors and NHLBI staff to interchange information regarding research findings and progress. Meetings with staff shall be scheduled at least twice annually, on site and at the National Institutes of Health in Bethesda. It is anticipated that areas of mutual interest will be identified during these meetings and that cooperation and collaboration among contractors will be recommended by NHLBI.

## PHASE II--October 1, 1996 through September 30, 2000

### Task 1. Common Protocol Development

In vitro and in vivo protocols shall be developed and finalized to test and evaluate the TAH. This task shall be performed in cooperation with the Government Project Officer and other NHLBI selected contractors in this program. It is anticipated that this effort shall require six to nine months to complete.

### Task 2. Quality Control and Quality Management

The contractor shall continue implementing the program developed in Phase I, with modifications as necessary.

### Task 3. Documentation

The contractor shall provide documentation for all phases of design, production and evaluation of the TAH. The FDA Good Manufacturing Practices will be observed.

### Task 4. System Fabrication and Manufacturing

As in Phase I, and using Quality Control and Quality Management procedures, TAH systems shall be fabricated to meet the demands of in vitro and in vivo evaluations. One operational system, packaged and labeled, shall be delivered to NHLBI at the end of the contract period.

### Task 5. Device Readiness Testing

TAH reliability shall be established by testing hermetically sealed systems in their final configuration in mock test loops. As per the protocol developed in Task 1, TAHs shall be tested to establish, as a minimum, 80% reliability with 80% confidence, over a minimum period of two years real time testing. A monitoring system shall be implemented to provide information on a timely basis to NHLBI regarding problems and progress during testing.

### Task 6. TAH Performance in Chronic Animal Experiments

TAH performance shall be evaluated in animals with hermetically sealed implanted systems configured for "clinical" use, as per the protocol developed in Task 1. At least 40 animal months of failure free operation shall be demonstrated in eight animals for an average of five (5) months with a minimum of four months each. No more than twelve animals shall be utilized for this set of experiments, one of which may be excluded for a device problem and three of which may be terminated due to failures unrelated to the TAH. A monitoring system shall be implemented to provide information on a timely basis to NHLBI regarding problems and progress during animal studies.

#### Task 7. Biological Effects

The contractor shall perform studies to determine biological effects on animals with implanted TAHs for all animal experiments, and shall provide documentation of these effects.

#### Task 8. Device Retrieval and Evaluation

The contractor shall implement and document device retrieval and evaluation after explantation from animals in accordance with the protocol.

#### Task 9. Failure Mode Analyses and Corrective Action

The contractor shall document failures and failure mode analyses for failures which occur during fabrication, assembly, manufacturing, and in vitro and in vivo evaluations. Root cause determination shall be performed. Restart, redesign, retooling, corrective action, or new verification studies of TAH design shall not be initiated prior to receipt of written authorization from the Contracting Officer.

#### Task 10. FDA Requirements

The contractor shall continue interactions with FDA regarding manufacturing and testing practices.

#### Task 11. Reports and Technical Data Packages

Quarterly, annual, and final technical reports shall be prepared. Financial reporting shall also be required. In addition, a technical data package shall be prepared which fully documents the TAH in vitro and in vivo evaluations.

Scientific papers appropriate for publication in refereed journals are anticipated. The contractor shall collaborate with other contractors and the NHLBI in these efforts.

#### Task 12. Meetings

The contractor shall meet periodically with other contractors and NHLBI staff to develop protocols and exchange research and evaluation information. During protocol development in the first year of Phase II, four (4) meetings are anticipated. Meetings shall be scheduled at least twice annually thereafter, on site and at the National Institutes of Health in Bethesda. Contractors may cooperate and collaborate with one another in certain areas, as recommended by NHLBI.

# Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation

## American Society for Artificial Internal Organs and The Society of Thoracic Surgeons: Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation

George M. Pantalos, Frank Altieri, Alan Berson, Harvey Borovetz, Ken Butler, Glenn Byrd, Arthur A. Ciarkowski, Rosalie Dunn, O. Howard Frazier, Bartley Griffith, David W. Hoepfner, Jal S. Jassawalla, Robert H. Kormos, Robert T. V. Kung, Bette Lemperle, Jeffrey P. Lewis, D. Glenn Pennington, Victor L. Poirier, Peer M. Portner, Gerson Rosenberg, Rhona Shanker, and John T. Watson

Jointly developed by members of the American Society for Artificial Internal Organs and the Society of Thoracic Surgeons along with staff from the Food and Drug Administration, the National Heart, Lung and Blood Institute and other experts, this recommendation describes the reliability considerations and goals for Investigational Device Exemption and Premarket Approval submissions for long-term, mechanical circulatory support systems. The recommendation includes a definition of system failure, a discussion of an appropriate reliability model, a suggested in vitro reliability test plan,

reliability considerations for animal implantation tests, in vitro and animal in vivo performance goals, the qualification of design changes during the Investigational Device Exemption clinical trial, the development of a Failure Modes Effects and Criticality Analysis, and the reliability information for surgeons and patient candidates. The document will be periodically reviewed to assess its timeliness and appropriateness within five years.

(Ann Thorac Society 1998;66:1852-9)

The clinical use of mechanical circulatory support devices in the clinical setting of bridging to cardiac transplantation has steadily increased in recent years. As the number of applications, duration of support, and confidence in the devices have increased, rehabilitation programs for circulatory support device recipients have been initiated. The availability of wearable controllers for some of the devices has prompted the development of patient discharge protocols allowing some patients to live away from the hospital with their families while awaiting cardiac transplantation.

The clinical experience with bridging patients to cardiac transplantation has been sufficiently favorable to point towards the potential use of a long-term mechanical circulatory support system for the treatment of end-stage heart disease as an alternative to transplantation (ATT) in the near future. In the ATT scenario, qualifying end-stage heart disease patients who are not candidates

for a biological donor heart may choose to receive an implantable ventricular assist or total artificial heart system.

In an effort to anticipate the regulatory requirements for long-term, mechanical circulatory support systems, the American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO), in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons (STS), assembled a working group of experts in the field of long-term mechanical circulatory support to formulate a recommendation to the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on the reliability goals for these systems. The group was charged to propose long-term blood pump reliability criteria to the FDA that are (1) appropriate for device evaluation review, (2) realistically achievable by device developers, and (3) defensible by the FDA to the Congress. The group's purpose was to formulate a recommendation identifying what reliability information, generated during the preclinical in vitro and animal testing and in the clinical trial, could be used in determining a reliability evaluation of these systems for Investigational Device Exemption (IDE) applications and subsequent Premarket Approval (PMA) applications. The working group was comprised of reliability experts and biostatisticians, along with representatives from the National Heart, Lung and Blood Institute and FDA, as well as from industry, academia and clinicians, all with

Reprinted with permission with revision from ASAIO] 1998;44:108-14.

From the ASAIO-STS Long-Term Circulatory Support System Reliability Working Group Recommendation.

Reprint requests: Dr Pantalos, PhD, Artificial Heart Research Laboratory, Institute for Biomedical Engineering, University of Utah, 803 North 300 West, Salt Lake City, UT 84103-1414.

expert knowledge of these devices, their development and clinical use.

The efforts of the working group have resulted in a recommendation that encompasses *in vitro* system reliability performance, animal and clinical system performance, qualifying design changes needed during the IDE clinical trial, development of a Failure Mode Effects and Criticality Analysis (FMECA) for the blood pumping system, and system reliability information for implantation by surgeons and patient candidates. This recommendation does not make any delineation between the reliability goals for "first-generation" devices, that is, devices based on technological development during the 1970s, and newer, innovative blood pumps developed during the 1980s and beyond.

It is the intention of the working group that these recommendations serve as guidelines or goals for the development, testing and evaluation of long-term circulatory support systems. However, it is also expected that device development programs may need to deviate from these recommendations. These deviations will require supporting data to substantiate their arguments and rationale. It still remains for the FDA to make the final determination as to the acceptability of proposed study designs, test standards, protocols, and interpretation of results. Anticipating the new knowledge to be gained once long-term clinical trials have been initiated and the need to address new regulatory requirements, the working group intends to periodically reconvene to address the usefulness and appropriateness of the current recommendation, and propose revisions to the recommendation when deemed necessary.

## 1. General Requirements

### 1.1 Definition of a Long-Term, Mechanical Circulatory Support System

A long-term, mechanical circulatory support system is a system intended to support the circulation for an extended period of time beyond that usually anticipated for the recovery of myocardial function. The system is comprised of the blood pump and all other pieces of hardware and software necessary for system operation. A long-term, mechanical circulatory support system may provide single or biventricular support (e.g., a ventricular assist device), total cardiac replacement (e.g., a total artificial heart), or other innovative methods to provide circulatory support. These systems may be used as, but are not required to be, an alternative to cardiac transplantation.

### 1.2. Definition of System Failure

1.2.1. A failure is defined as the termination of the ability of an item to perform a required function (British Standard 4778) or the inability of the device or any of its components to meet performance specifications (21 CFR 820.162).

1.2.2. All failures should be classified into one of the following four categories:

a) *Catastrophic Failure*: a failure resulting in

complete loss of the capability of the system to perform its primary function(s). A failure that occurs without sufficient warning, resulting in serious injury (an injury with a high likelihood of permanent loss) or death.

b) *Critical Failure*: a failure of the system to perform safely as stated or implied. Without intervention, the failure will result in serious injury or death.

c) *Marginal Failure*: a failure that compromises a safety backup system, or the system fails to a fail-safe state. A failure that results in reduced system capability or causes minor injury.

d) *Minor Failure*: a failure that necessitates unscheduled maintenance or results in cosmetic damage to the system; or a failure that is not serious enough to cause injury.

### 1.3. Failure Reporting

A failure reporting, analysis, and corrective action system (FRACAS) should be in place during all phases of testing and evaluation (e.g., *in vitro*, *in vivo*, and clinical trial). All failures should be recorded including failures for which there is built-in redundancy and failures of extracorporeal subsystems or components that are part of the entire system, regardless of their criticality or failure category, and appropriate analysis and corrective action taken. Any failure that occurs where corrective action is not assessed to be required must be identified and the decision for no corrective action must be justified.

1.3.1. FRACAS documentation and procedures should include the following:

- a) A description of the failure,
- b) When the failure occurred,
- c) Cause, circumstances and relevance of the failure,
- d) Duplication of the failure, if possible,
- e) Clinical impact of the failure,
- f) Identification of the failure mode,
- g) Identification of the corrective action,
- h) Evidence that the corrective action addressed the cause of the failure and did not create any new problems in the device design,
- i) A statement whether the corrective action was incorporated
- j) A summary of the actions taken to prevent recurrence of the failure in other devices (e.g., retrofit, Engineering Change Order).
- k) Reconciliation with the FMECA (See Section 5).

### 1.4. Reliability Model and Sample Size

1.4.1. The Weibull model is a good choice for reliability work because its distribution parameters can be adjusted to fit many system

life distributions [1]. A common first assumption is a shape parameter,  $\beta$ , of 1. For this case, the Weibull simplifies to the exponential reliability function (constant failure rate) with a mean life equal to the mean time to failure (MTF) or mean time between failures (MTBF) for repairable systems. From actual failure data, a shape parameter can be calculated that may provide a better model for estimating the system reliability.

1.4.2. A minimum test sample size should be chosen based on a reliability test plan that provides an acceptable level of patient protection. It should not be chosen solely on the number of systems needed to achieve some minimum level of reliability and confidence level. Reliability test plans do not make assumptions about the life distribution of the device. A reliability estimate based on the Weibull model or any other system life distribution does. The assumptions regarding the parameter(s) of the distribution may or may not be representative of the true life distribution of a particular device or system. Furthermore, the reliability model may not appropriately account for sampling errors. Conversely, the operating characteristic (OC) curve of a reliability test plan shows its discriminatory power (e.g., smaller sample sizes are associated with a higher risk of a false conclusion for a given minimum system reliability goal). Therefore, the minimum number of systems tested should also depend on the risk associated with the test sample size. To assess this risk, one should examine points of interest along the OC curve of a reliability test plan. This is analogous to determining the statistical power of a test and therefore should be repeated for the test outcome at the period of intended use.

1.4.3. Based on Section 1.4.2, past device reliability test experience, and given consideration for the costs associated with building and testing mechanical circulatory support systems, the minimum *in vitro* test sample size should be 8 systems and the probability of acceptance (Type II error) should be  $\leq 0.20\%$  or a true system reliability of  $\geq 80\%$ . More systems will reduce the likelihood of inaccurate results, but the costs may become prohibitively high.

## 2. *In Vitro* Characterization of System Reliability Performance

### 2.1. *In Vitro* Test Environment

The test circuit conditions should simulate normal and "worst case(s)" physiologic conditions that have been derived from the device characterization testing and known pathologic situations. These conditions will vary depending on the de-

sign of the device. However, all conditions chosen must be justified in relation to the specific device design, the intended patient population (e.g., adult or pediatric), and anticipated clinical use.

2.1.1. Variables to consider in the design of the mock loop and the selection of test conditions include the following [2]:

- a) Systemic vascular resistance,
- b) Pulmonary vascular resistance,
- c) Systemic arterial compliance,
- d) Pulmonary arterial compliance,
- e) Systemic venous compliance,
- f) Pulmonary venous compliance,
- g) Left inlet or left atrial pressure,
- h) Right inlet or right atrial pressure,
- i) Left outlet or aortic pressure,
- j) Right outlet or pulmonary artery pressure,
- k) Flow rates.

2.1.2. The test fluid should be normal saline (0.9% NaCl). It is easy to work with yet it simulates the corrosive nature of blood. The parameters of the mock loop can be adjusted to compensate for the flow dynamics of saline as opposed to blood (i.e., viscosity), which may be essential for the appropriate testing of a particular blood pump system. The justification for these adjustments should be provided by the sponsor.

2.1.3. The test temperature should be the normal body temperature of  $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

### 2.2. Test Operation Profile

The device operation should be cycled to simulate periods of normal activity, exercise and rest, as appropriate. Test conditions (e.g., cycling intervals and flow rates) should be individually justified by the sponsor based on their device and its intended use.

### 2.3. *In Vitro* Reliability Goals

The following information and goals are recommended for the IDE submission evaluation of long-term mechanical circulatory support systems:

2.3.1. Prior to starting the *in vitro* reliability testing, the system under test should be clearly defined by the Sponsor.

2.3.2. The Sponsor should provide test data that demonstrate a calculated 80% reliability with at least 60% confidence for a 1.0 year mission life for all systems tested. The reliability demonstration test should include a minimum of 8 systems that run for at least 1.0 year prior to initiating the IDE clinical trial.

2.3.3. To assess the entire life distribution, particularly wearout of the system, once the clinical trial has been initiated the Sponsor should consider running some systems to failure with reports of test progress being filed in the annual report to the FDA, in-

cluding reports of all device failures as defined in Section 1.2. The other systems should be examined for wear and degradation to gather information for design improvement.

- 2.3.4. A complete summary and analysis of the reliability demonstration results should be provided with all calculations and assumptions.

### 3. *In Vivo* Characterization of System Performance

#### 3.1. IDE Performance Goals

Animal testing provides a reasonable simulation of the clinical application, enabling preclinical characterization of system performance in an *in vivo* environment. Although the purpose of the animal testing is to obtain physiologic data, it also provides system reliability data. This section only addresses those aspects of animal testing that are relevant for reliability assessment, *in vivo*.

3.1.1. An IDE submission should include documentation of continuous system operation of the device designed to be used for the clinical trial in a minimum of 8 animals for a duration equal to or greater than 90 days prior to the initiation of the IDE clinical trial. It should be pointed out that additional animal studies should have been conducted previously to answer specific questions about the suitability of the design (e.g., implantation procedure, seal integrity, etc.).

3.1.2. The following questions should be considered when designing animal tests:

- Does the system meet performance specifications in chronic experiments?
- Does the system operate over the range of physiologic conditions anticipated in clinical use? Tests should include treadmill exercise and challenging conditions (acute evaluation).
- Does the system perform satisfactorily when evaluated over its range of performance characteristics (e.g., in different operating modes such as synchronous counterpulsation, fixed rate, or fill-to-empty)?
- Does the system withstand the stresses present in the biologic environment, particularly at the subsystem interconnections, imposed by the host animal?

3.1.3. Prior to starting the *in vivo* studies, the following should be clearly defined:

- The system under evaluation: all components of the system including valves, conduits, and external components must be tested.
- The animal model.
- The range of physiologic conditions over which the system will be tested.
- The system performance characteristics to be evaluated and include the rationale for their selection.
- The conditions under which experiments are electively terminated.

- Anticipated medical care protocol.
- The animal study endpoints, taking into consideration the questions to be answered by the animal experiments (e.g., device associated thrombosis and its consequences).

Note that the use of backup systems is acceptable for systems designed to permit the exchange of external components. Reliability estimates should account for the use of redundancies in the system during the test.

3.1.4. The sponsor may elect to terminate the long-term tests as soon after 90 days as possible so that there is test duration consistency in the observations of component wear, adverse events, and necropsy findings. The sponsor may also elect to conduct acute performance characterization studies just prior to the sacrifice of chronically implanted animals.

3.1.5. A test monitoring protocol must be prepared that:

- Quantifies system performance, including periodic measurement of pump output.
- Measures appropriate system and subsystem parameters (e.g., pump rate or RPM, pump output, stroke volume) to show that the system operates satisfactorily when evaluated over its range of performance characteristics.
- Assesses the nature, extent and consequences of adverse biological events.
- Measures appropriate physiologic parameters such as pressure and flow, to show that the system operates as designed over the range of physiologic conditions expected clinically.

3.1.6. The cause of death must be identified in all terminations, with a supporting pathology report and explant retrieval analysis. If due to device failure, analyze as per Failure Reporting (Section 1.3).

3.1.7. A detailed device retrieval protocol must be provided and followed for all explants, including [3]:

- *In situ* and explant photographic documentation.
- A protocol for device explant and subsequent engineering analysis by manufacturer and developer.

### 4. Guidelines for Qualifying Design Changes

#### 4.1. Reasons For Device Changes

Clinical trials undertaken to establish the safety and effectiveness of a device are designed to accommodate needed device changes resulting from the investigation. There are many valid reasons to make modifications to an existing design based on the findings of clinical trial, a laboratory trial, or a theoretical analysis. It is up to the manufacturer to determine the specific qualification process. These modifications may be implemented for the following reasons:

- Improves safety, efficacy and performance.
- Corrects an inadequate design.

- Is responsive to investigator or patient needs and preferences.
- Is compatible with existing systems, devices, standards, environments, etc.
- Improve manufacturing, reduces cost or improves yields.
- Replaces an obsolete component.
- Meets requirements of other regulatory bodies (i.e., TUV Product Services).
- Meets company goals and other business considerations.

It is the responsibility of the sponsor to qualify the design changes to establish that they are equivalent to, or better than, the existing design. The qualification process consists of developing a protocol to establish the confidence through appropriate testing that the proposed change meets all requirements. Protocols should address the following topics:

#### 4.1.1. Purpose

A clear and concise justification for carrying out the proposed modification should be made.

#### 4.1.2. Design Change Description

A comprehensive description of the proposed design change(s) and the corresponding specifications for the design change(s) should be made.

#### 4.1.3. Scope

Define the scope of the investigation, stating the additional testing and data to be collected to qualify the new design. If the modification is made in response to a failure, then the failure type and mode should be determined in an effort to justify the planned change [see Section 1.3]. Modifications and testing programs must be based on sound scientific rationale, historical data and engineering analysis. When appropriate, FMECA, hazards analysis as well as software validation should also be performed. The degree of testing required to validate a modification will vary greatly depending on the magnitude of the change. Testing may be required to requalify a material, which will necessitate additional biologic testing, or it may require only laboratory testing. The burden of proving the design change to be safe and effective falls on the sponsor. However, if significant testing is anticipated, FDA review prior to initiation of testing is advisable.

#### 4.1.4. General Requirements

This section will establish the logistical procedures to be used to carry out the qualification, for:

- Safety precautions.
- Personnel assignments.
- Environmental concerns.

- Qualification requirements.

- Definitions.

#### 4.1.5. Materials and Equipment

Specific materials and equipment requirements must be specified.

#### 4.1.6. Reference Documents

All travelers, drawings, and all documents necessary to carry out the qualification must be identified.

#### 4.1.7. Sample Size

The sample size should be established using statistical and power calculation methods to assure that results of the test program will yield a meaningful assessment of the consequence of the design change.

#### 4.1.8. Procedures

The specific steps to be carried out during the qualification must be identified. The test sequence should address the conditions that generated the change, as well as the theoretical worst-case challenge conditions. If necessary, testing should include comparing the current design with the modified design as a means to demonstrating that the modification meets the revised design specification. Also, testing should demonstrate not only that the modification is appropriate and addresses the reason for the change, but also that the modification is adequate, that is, it does not adversely affect the function and performance of the rest of the design. The criteria for success must be established and justified before testing is initiated.

#### 4.1.9. Results

A comprehensive final report must be prepared. All traceability of materials, processes and inspections performed must be recorded. All testing procedures, results, and evaluation reports performed by outside vendors are to be included. Any deviation from the procedure should be discussed and justified.

#### 4.1.10. Appendix

The Appendix includes complete data sheets, device history records, references, etc.

### 5. Development of FMECA for Blood Pumps Systems for IDE and PMA Devices

#### 5.1. Goals for an FMECA

The Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA) consists of orderly procedures implemented early in the design phases of a project in order to minimize and eliminate potential failure modes of a system. The goals are to identify potential failure modes, assess the failure probability, classify the severity of the failure, and identify critical component failures that would significantly affect system performance. These

analyses lead to corrective actions which, when implemented during the system design and component testing phases, can maximize the probability of the success of the final system.

All failure modes, regardless of whether they are included in the reliability analyses, should be classified into a severity category defined in Section 1.2.2 and handled in accordance with the Failure Reporting requirements of Section 1.3.

It is important to institute a FMECA during the development phase of a project. This casts the design and analysis in a frame of mind which not only considers the functionality of a device, but also addresses the reliability issues which will ultimately impact the intended usefulness and safety of a device.

## 6. System Reliability Information for Implantation Surgeons and Patient Candidates

### 6.1. IDE Informed Consent Form

The purpose of the informed consent is to notify the patient of known risks and benefits associated with their participation in a clinical trial. The reliability of the device could be viewed as a risk factor the patient will need to consider. As such, the reliability information that should be considered for inclusion in the consent form is as follows:

6.1.1. The device system should be understandably described to the patient (implantable component[s] and external component[s] since the reliability information may vary if the device is not completely implantable. The type of information to consider includes the following:

- a) Inform the patient which backup systems are in place (e.g., if the device contains external components, those components may be replaced for maintenance or repair under most conditions).
- b) Inform the patient that the reliability information provided generally related to the implantable portion of the device system.

6.1.2. Information about the *in vitro* test results (e.g., number of devices intended for clinical use pumped on a simulated circulatory system for X years).

6.1.3. Information about the *in vivo* test results (e.g., number of animals implanted for X months with the device intended for clinical use).

6.1.4. Information about the institution's clinical results to date, if available (e.g., number of units implanted, average and longest duration, number of device failures, and their impact on the patient).

6.1.5. Length of time (e.g., months) currently approved for use by the FDA. Note that all

mechanical systems will eventually wear out and will need to be replaced or they will fail.

6.1.6. Statement that device repair and/or replacement is possible under what conditions other than catastrophic device failure it will be considered (e.g., engineering end of life), and the anticipated frequency. Patients should be informed that external components may only require maintenance and repair, whereas surgical intervention may be required when internal components fail. Further, patients should be informed that episodes of component malfunction may occur which may not require intervention.

6.1.7. Statement of cautions/limits of physical activity.

6.1.8. Statement that the device is not intended as a bridge-to-cardiac transplant, the intent is for the patient to complete their lives with the device implanted, and that illness or death experienced while on the device may not be due to device failure.

6.1.9. Patients should be asked to cooperate in the collection of data to assess the long-term reliability of the device. If patients will need to return to the hospital to collect these data, that should be so stated and the methods for data collection should be described.

6.1.10. The Alternative Treatment Section of the consent should indicate that there is a limited amount of data to indicate improvement in heart function and recovery when a ventricular assist device has been used, and that removal of the device is an option.

### 6.2. PMA Reliability Reporting

PMA submission should document a system reliability based on *in vitro*, *in vivo* and clinical data to support reliability claims in the labeling. The following information should be provided:

- All *in vitro*, *in vivo*, and clinical data reported by category
- The number of patients entered
- The number of patient-years
- FRACAS documentation as outlined in Section 1.3.1
- Failures should be grouped according to data source (i.e., *in vitro*, *in vivo*, or clinical testing)
- Device retrieval, as in 3.1.7

### 6.3. Labeling of the Approved Device

The intent of the labeling for the device approved via the Premarket Approval (PMA) process (which includes the Directions for Use and the manual detailing device operation) is to reflect the results of all the information learned during a clinical trial. That information includes *in vitro*, animal *in vivo*, and clinical reliability data of the device. The information to be included in the discussion of device reliability is as follows:

- 6.3.1. A statement of relative risk based on the overall reliability as demonstrated by clinical, *in vitro*, and *in vivo* test results, (i.e., X probability of device being free of catastrophic and critical failures (refer to Section 1.2.2 for failure definitions) at a specified duration of use).
- 6.3.2. Information about the clinical results, including the following:
- a) Number of clinically implanted units,
  - b) Length of time implanted (i.e., total for all units, average implant duration, and longest duration),
  - c) Number and category of device failures and their impact on device performance,
  - d) Frequency of device repair and/or replacement, and
  - e) Any indication of impending device failure in the patient implanted the longest.
- 6.3.3. Information about *in vitro* reliability results, to include the following:
- a) The number of systems
  - b) Test time (years)
  - c) Cumulative test time (years)
  - d) Reliability statistics
  - e) Number of catastrophic and critical failures
  - f) If the units are continuing on test at the time of device approval, that information should be so stated.
- 6.3.4. Information about the animal results, including the following:
- a) Number of animal units implanted,
  - b) Length of time implanted (i.e., total for all units, average implant duration, and longest duration),
  - c) Number of device failures, and their impact on device performance,
  - d) Frequency of device repair and/or replacement.
- 6.3.5. A statement whether device repair and/or replacement is possible, under what conditions other than device failure it will be considered (e.g., clinical or engineering end of life) and the anticipated frequency. Patients should be informed that external components may only require maintenance and repair, whereas surgical intervention will probably be required when internal components fail. Further, patients should be informed that episodes of component malfunction may occur which may not require intervention.
- 6.3.6. A statement that cardiac transplantation may not be an option, thus, the patient may complete their lives with the device and that the cause of death or any illness may or may not be due to failure of the device.

### ASAIO-STS Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation Working Group Membership

#### Chairman

George M. Pantalos, PhD  
Institute for Biomedical Engineering  
Departments of Surgery and Bioengineering  
University of Utah

#### Members

Alan S. Berson, PhD  
Bioengineering Research Group  
National Heart, Lung and Blood Institute  
National Institutes of Health

Harvey S. Borovetz, PhD  
University of Pittsburgh  
Departments of Surgery and Bioengineering  
Artificial Heart and Lung Program

Ken C. Butler, MS  
Nimbus, Incorporated

Glenn Byrd, MD  
Division of Cardiovascular, Respiratory and Neurological  
Devices  
Office of Device Evaluation  
U.S. Food and Drug Administration

O. Howard Frazier, MD  
Division of Cardiovascular Surgery  
Section of Cardiac Transplantation  
Texas Heart Institute

Bartley P. Griffith, MD  
Division of Cardiothoracic Surgery  
Department of Surgery  
University of Pittsburgh

David W. Hoepfner  
Department of Mechanical Engineering  
University of Utah

Jal S. Jassawalla, MSME, MBA  
Novacor Division  
Baxter Healthcare Corporation

Robert L. Kormos, MD  
Division of Cardiothoracic Surgery  
Department of Surgery  
University of Pittsburgh

Robert T. V. Kung, PhD  
ABIOMED, Incorporated

Jeffrey P. Lewis  
ARROW International Incorporated

D. Glenn Pennington, MD  
Department of Surgery  
Bowman Gray College of Medicine  
Wake Forest University

Victor L. Poirier, MBA  
Thermo Cardiosystems Incorporated  
Subsidiary of Thermedics

Peer M. Portner, MBA  
Novacor Division  
Baxter Healthcare Corporation

Gerson Rosenberg, PhD  
Division of Artificial Organs  
Department of Surgery  
Milton S. Hershey Medical Center  
Pennsylvania State University

Rhona Shanker, BS  
Division of Cardiovascular, Respiratory and Neurological  
Devices  
Office of Device Evaluation  
U.S. Food and Drug Administration

John T. Watson  
Bioengineering Research Group  
National Heart, Lung and Blood Institute  
National Institutes of Health

*Resource Personnel*

Frank D. Altieri, PhD  
Bioengineering Research Group  
National Heart, Lung and Blood Institute  
National Institutes of Health

Arthur A. Ciarkowski, MBA  
Division of Cardiovascular, Respiratory and Neurological  
Devices

Office of Device Evaluation  
U.S. Food and Drug Administration

Rosalie A. Dunn, PhD  
Bioengineering Research Group  
National Heart, Lung and Blood Institute  
National Institutes of Health

Bette L. Lemperie, BSN, MPH  
Division of Cardiovascular, Respiratory and Neurological  
Devices  
Office of Device Evaluation  
U.S. Food and Drug Administration

**References**

1. Nelson W, Weibull. Analysis of reliability data with few or no failures. *J Qual Tech* 1985;17:140-146.
2. NHLBI in vitro reliability testing of implantable artificial hearts: test program guidelines, 1995.
3. Schoen FJ. Pathologic analysis of the cardiovascular system and prosthetic devices, Schoen FJ (ed), in *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology*. WB Saunders, Philadelphia, 1989, pp 369-396.

# Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation American Society for Artificial Internal Organs and The Society of Thoracic Surgeons

(Ann. Thorac. Society 1998; 66; 1852-9)

## 長期機械的循環補助システムの信頼性に関する提言

米人工内臓器学会および米国胸部外科学会

ジョージ・M・パンタロス、フランク・アルティエリ、アラン・バーソン、ハーベイ・ボロベッツ、ケン・バトラー、グレン・バード、アーサー・A・シアコスキー、ロザリー・ダン、O・ハワード・フレイジャー、パートレイ・グリフィス、デービッド・W・ヘブナー、ジャル・S・ジヤサワラ、ロバート・H・コーモス、ロバート・T・V・クン、ベット・レンパーレ、ジェフリー・P・ルイス、D・グレン・ペニントン、ビクター・L・ポイリエ、ピール・M・ポートナー、ガーンソン・ローゼンバーグ、ローナ・シャンカー、ジョン・T・ワトソン

本提言は、米人工内臓器学会会員、米国胸部外科学会会員、米国食品医薬品局、全米心肺血液学会からのスタッフ、およびその他の専門家の共同作業により作成されたものであり、長期機械的循環補助システムに対する、治験医療機器の一部規則適用の免除と市販前承認申請書提出に関する信頼性に対する考慮、目標について記述したものである。提言はシステムの故障、適切な信頼性のあるモデル、生体外信頼性テスト計画の提案、動物埋め込みテストの信頼性の考察、生体外および動物生体内性能目標、治験医療機器に対する適用免除臨床試験中の設計変更の承認、故障様態の影響と致命度分析、および外科医と待機患者に関する情報の信頼性、等を含む。

(Ann. Thorac. Society 1998; 66; 1852-9)

心臓移植への架け橋となる機械的循環補助装置の臨床上的使用は、近年確実に増加している。適用例の数、支援の期間、装置の信頼性が増加し、循環器系支援装置の支援の受容者に対するリハビリテーションの計画も開始された。幾つかの装置のうちで、着用可能の制御装置が使えるようになり、患者を拘束しないですむ計画が進み、心臓移植を待つ間、患者は入院せずに家族と生活できるようになった。

患者を心臓移植に橋渡しする臨床実績により、長期機械的循環補助システムが末期心臓病の治療に対して移植手術 (ATT) に代わるものとして、近い将来有力なものになると見られている。

ATT のシナリオによれば、臓器提供者の心臓提供を待機している患者ではない末期心臓病患者が、埋め込み式の心室補助を受けるか、人工心臓システム全体を受けるか、選択できるようになる。

長期の機械的循環補助システムに対する系統的な要求に前もって対応するために、米人工内臓器学会 (ASAIO) は米国胸部外科学会 (STS) と協同して、長期機械的循環補助の分野の専門家による作業グループを組織し、これらのシステムの信頼性の目標について米国食品医薬品局 (FDA) への提言を纏めた。作業グループは FDA に対して長期血液循環の信頼性の基準について提案する任務を持つ。すなわち、(1) 装置の評価、検討に適していること、(2) 装置の開発業者にとって実際に達成しうるものであること、(3) 議会に対して FDA が説得力を持てるものであること、である。作業グループの目的は、生体外前臨床試験、動物実験および臨床試験の過程で得られる、どういう信頼性の情報が適用免除臨床試験 (IDE) とその後の市販前承認 (PMA) の適用に対して、システムの信頼性評価決定に利用できるかを見極め、提言を纏めることである。

作業グループは信頼できる専門家、生物統計学者で構成され、全米心肺血液学会、FDA の代表者、さらには産業界、学会、臨床医も含み、いずれもこれらの装置、開発、臨床上的使用に専門

転載元: ASAIOJ 1998;44: 108-14.

From the ASAIO-STS Long-Term Circulatory Support System Reliability Working Group Recommendation.

別刷要求: パンタロス博士 (PhD)、ユタ大学 生体医用工学研究所 人工心臓研究室 803 North 300 West, Salt Lake City, UT 84103-1414

的知識を有する人たちである。

作業グループの努力により、生体外システムの信頼性の高い性能、動物および臨床システムの性能、IDE 臨床試験中に必要となる設計変更の認定、血液循環装置の故障モードの影響と致命度解析 (FMECA) の開発、外科医と待機患者による埋め込みシステムの信頼性を包含する提言が得られた。この提言は、1970年代の技術開発に基づく「第一世代」の装置の信頼性目標と、1980年代およびそれ以降に開発された、新規の革新的血液循環装置の違いを詳述するものではない。

作業グループの意図は、これらの提言が長期機械的循環補助システムの開発、試験、評価のための指針あるいは目標となり得ることである。しかしながら、装置開発計画がこれらの提言から逸脱することも予想される。そういう逸脱はその主張や根本原理を実証するための支援データを必要とする。提案された研究設計の承認、試験基準、計画案、結果の解釈についての最終決定は依然としてFDAに委ねられている。ひとたび長期臨床試験が開始されると、新しい知見を得ること、新しい系統だった要求を提出することに対応しつつ、作業グループは定期的に会合し、現在の提言の有用性と適切性について見解を述べ、必要に応じて提言の改正を提案するのがその目的である。

## 1. 一般的必要事項

### 1.1. 長期機械的循環補助システムの定義

長期機械的循環補助システムとは、通常的心筋機能回復に見込まれる以上の長期間、循環を支援することを意図したシステムを言う。システムはその作動に必要な血液ポンプ、その他すべてのハードウェアおよびソフトウェアからなる。長期機械的循環補助システムは、単一または複式心室支援装置 (例えば心室補助装置)、心臓全体の取替え (例えば人工心臓)、その他循環を支援する新規な方法を提供する。これらのシステムは心臓移植に替わるものとして使用できるが、必ずしもそのためだけではない。

### 1.2. システム故障の定義

1.2.1 故障とは、ある部分が必要な機能を果たせなくなったこと (イギリス工業規格 4778)、または装置あるいはその部品が性能仕様を満たせなくなったこと (21 CFR 820.162) をいう。

1.2.2 すべての故障は以下の4種のカテゴリーのいずれかに分類される。

- a) **壊滅的故障**: システム本来の機能をまったく果たせなくなるような故障。突発的に発生し、重大な障害 (機能の永久喪失を伴いやすいもの) あるいは死につながる故障。
- b) **致命的故障**: システムが安全に性能を発揮する上での故障。調整を行わなければ、重大な障害または死につながる。
- c) **限界的故障**: 安全バックアップシステムにより処理できる故障、またはフェイルセーフ状態の故障。システム能力が低下し、あるいは軽度の障害をもたらす故障。
- d) **軽故障**: 臨時の保守を要する、または装置に表面的な損傷をもたらす程度の故障、あるいは障害を生ずるほどではない故障。

### 1.3. 故障の報告

故障の報告、分析、調整作業システム (FRACAS) はテスト、評価 (例えば、生体外生体内、臨床試験) のすべての相の段階で正しくなされなければならない。故障は、過剰なものを内蔵することによる故障、体外サブシステムまたはシステム全体の一部である部品の故障を含め、致命度、カテゴリーにかかわらず、すべて記録し、適切な分析、調整作業を行うこと。調整作業が必要とは判断されず、なお生じた故障については、内容を確認し、調整作業不要と判断した根拠の正当性を証明すること。

1.3.1 FRACAS の文書と手順は下記のものを含むこと。

- a) 故障の記述
- b) 故障発生の時期
- c) 故障の原因、状況、関連性
- d) 可能なら故障の再現
- e) 故障の臨床上の影響

- f) 故障様態の確認
- g) 調整作業の確認
- h) 調整作業が故障原因に対応したものであり、装置の設計に新たな問題を生じなかったことの証拠
- i) 調整作業が盛り込まれたかどうかの説明
- j) 他の装置での故障再発防止策の纏め（例えば改造、設計変更命令）
- k) FMECA との調整(5章参照)

#### 1.4. 信頼性モデルおよびサンプルサイズ

1.4.1 ワイブルモデルは、その分布パラメータが多くのシステム寿命分布に対して調整可能であるため、信頼性確認作業には適した選択である[1]。一般の最初の仮定は形状パラメータ、1の $\beta$ である。この場合、ワイブル法は指数信頼性関数(偶発故障率)に簡約し、平均寿命が故障にいたる平均時間(MTF)または修理可能なシステムの故障と故障の間の平均時間(MTBF)と等しくなる。実際の故障データから、システム信頼性推算用のよりよいモデルを提供できる形状パラメータが計算できる。

1.4.2 最少テストサンプルの大きさは、患者保護の基準にあったレベルとなるような信頼性テスト計画に基づいて選択しなければならない。単に最少の信頼性、確信性を得るのに要する装置の数から決めてはならない。信頼性テスト計画は装置の寿命分布について仮定を行うのではなく、ワイブルモデルその他のシステムの寿命分布に基づく信頼性推定によって行はれる。分布のパラメータに関する仮定は、ある特定のシステムまたは装置の真の寿命分布を代表することも、そうでないこともある。さらに、信頼性モデルはサンプリング誤差を適切に説明するものでもない。逆に、信頼性テスト計画の作動特性(OC)曲線は識別能力を発揮する(例えば、小型サンプルサイズはある最小のシステム信頼性目標に対して誤った結論をだすリスクが高い)。それ故、テストを行うシステムの最少数はテストサンプルサイズに関連するリスクによって決めるべきである。このリスクを評価するには、信頼性テスト計画の作動特性(OC)曲線に沿って重要ポイントを良く調べる必要がある。これはテストの統計的検出力の判定に類似しているため、意図する使用期間のテスト結果について繰り返し行う必要がある。

1.4.3 1.4.2項、従来の装置信頼性テスト実績、機械的循環補助システムの構築とテストに関するコスト面への考察に基づいて、生体外テストサンプルの規模は8種類のものとし、合格の確率(タイプIIの誤差)は $\leq 0.20\%$ 、あるいは真の装置信頼性は $\geq 80\%$ となすべきである。さらに多くのシステムを対象にすれば正確度は上昇するが、コストが極めて高いものになる。

## 2. 装置信頼度性能の生体外特性

### 2.1. 生体外テストの環境

テスト回路の条件は、装置特性テストおよび周知の病理学上の状況から得られた生理学上の正常および「最悪ケース」をシミュレートしなければならない。これらの条件は装置の設計によって変化する。しかしながら、選択する条件はみな、特定装置の設計、対象患者の層(例えば成人か、小児か)、予想している臨床での使用に対して正当化できるものでなくてはならない。

2.1.1 模擬ループの設計およびテスト条件の選定に当たっては、以下の各種変を考慮しなければならない[2]。

- a) 系統的な血管抵抗
- b) 肺血管の抵抗
- c) 系統的動脈コンプライアンス
- d) 肺動脈コンプライアンス
- e) 系統的静脈コンプライアンス
- f) 肺静脈コンプライアンス
- g) 左入り口または左動脈圧
- h) 右入り口または右動脈圧

- i) 左出口または大動脈圧
  - j) 右出口または肺動脈圧
  - k) 流量
- 2.1.2 テスト流体は通常の塩水 (NaCl 0.9%) とする。血液の腐食性に似ているので、やり易い。模擬ループのパラメータは、血液と異なる塩水の流体力学上の性質(すなわち粘度)を補正して調整できる。これは特定の血液ポンプシステムを適正にテストする上で必須のことである。正しい調整の仕方は装置提供者から提供を受ける。
- 2.1.3 テスト温度は正常体温の、 $37^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ とする。
- 2.2. テスト操作の概略  
装置操作は適当と思われる通常の活動、運動、休息の期間をシミュレートするよう、繰り返し行うこと。テスト条件(例えば繰り返しの間隔や流量)は、装置や使用目的に合わせて装置提供者から個々に正しく調整してもらうこと。
- 2.3. 生体外信頼性の目標  
長期機械的循環補助システムの IDE 提案評価のために、下記情報および目標が推奨される。
- 2.3.1 生体外信頼性テスト開始に先立って、テストを受けるシステムは提供者が明確に定義付けを行うこと。
  - 2.3.2 装置提供者はすべてのテスト対象システムに対して、計算上の信頼性が 80%で、1.0 年間使用の耐用寿命に対して最低 60%の信頼性を示すデータを提供すること。信頼性証明テストは最少 8 システムを含み、IDE 臨床試験開始前に最低 1.0 年間作動のこと。
  - 2.3.3 システムの全寿命分布、特に損耗を評価するに当たって、臨床試験開始後提供者は、1.2 項に定義されたすべての装置故障の報告を含め、FDA への年次報告書に記載のテスト進捗報告により、いくつかのシステムが故障を起こすことを考慮に入れること。他の装置については、損耗や性能低下について調査し、設計改良の情報を収集すること。
  - 2.3.4 信頼性立証テストの結果は完全に分析して纏め上げ、計算や仮定もすべて盛り込むこと。
3. システム性能の生体内特性
- 3.1. IDE 性能目標  
動物実験により、合理的な臨床への応用のシミュレーションが得られ、生体内環境におけるシステム性能の臨床前の特性付けが可能になる。動物実験の目的は生理学的データの入手にあるが、また同時にシステムの信頼性データも得られる。本項では、生体内の信頼性評価に関する動物実験の、これらの側面のについてのみ記述する。
- 3.1.1 IDE 提案は、IDE 臨床試験開始に先立ち、最低 8 種の動物の、90 日またはそれ以上の期間の臨床試験に使用する目的で設計した、システム連続操作についての報告書を含むこと。また、設計の適切性(例えば、埋め込み手順、シールの完全性等)についての特定の質問に回答する前に、動物についての研究も行っておかねばならない。
  - 3.1.2 動物実験を設計する場合、下記の問題も考えておかねばならない。
    - システムは長期実験における性能仕様を満たしているか。
    - システムは臨床使用において期待される生理学的条件の範囲にわたって作動するか。テストはトレッドミル運動と負荷条件(緊急評価)を含むこと。
    - システムは性能特性(例えば、同期反対搏動法、固定速度、充満～空などの異なった作動モード)の範囲にわたる評価を行うとき、満身に性能発揮するか。
    - システムは生物学的環境、特にサブシステム連結時に存する、宿主動物の課すストレスに耐えうるか。
  - 3.1.3 生体内研究開始前に、下記事項を明確にしておくこと。
    - 評価対象システム：バルブ、導管、外部部品を含み、システム部品のすべてをテストのこと。

- 動物モデル
  - システムテスト上の生理学的条件の範囲をテストのこと。
  - 評価対象のシステム性能特性、それを選択したことの理由
  - 実験を選択的に終了する条件
  - 期待する診療計画
  - 動物実験によって回答できる質問(例えば、血栓症に関連する装置、その結果)を考慮して、動物研究の終末点
    - 外部部品の交換ができるように設計されたシステムに対して、バックアップシステムの使用は認められる。信頼性推定では、システム中の過剰分の使用についてテスト中、十分な説明をなすこと。
- 3.1.4 装置提供者は、90日経過後できるだけ速やかに長期テストの終了を決定して、部品の損耗、不具合点、解剖所見等の観察報告を行ってその後のテスト継続ができるようにする。提供者はまた、長期埋め込みを受けた動物を処分する前に緊急性能特性の検討を決定しても良い。
- 3.1.5 テスト監視計画は下記項目を含むこと。
- ポンプ出力の定期的測定を含むシステム性能を定量的に点検する。
  - システム、サブシステムのパラメータ(ポンプ流量、回転数、ポンプ出力、ストローク量等)を適宜測定して、システムが性能特性範囲で十分に作動していることを証明する。
  - 生物学的に問題ある現象が生じた場合、その性質、程度、結果の調査、対応を行う。
  - 臨床上期待される生理学的条件の範囲で、圧力、流量などの生理学的パラメータを適宜測定し、臨床上予想される生理学的条件の範囲にわたって、システムが設計通りに作動するかどうか示すこと。
- 3.1.6 すべての終末に対して、病理学的報告と外植追跡分析とともに死因を確認すること。装置の故障によるものであれば、故障報告(1.3項)により原因を分析のこと。
- 3.1.7 詳細な装置復旧計画を作成し、[3]を含み、すべての外植に対して実行のこと。
- 自然位および外植の写真入り書類
  - 製造業者および開発者による装置外植およびその後の工学的分析計画

#### 4. 設計変更承認の指針

##### 4.1 装置改造の理由

装置の安全性と効果を確立するための臨床試験は、調査結果から生じる必要な装置改造も含んで計画する。臨床試験からの所見、実験室試験、理論的分析に基づいて、既存設計に対する多くの確実な修正理由が出てくる。特定の承認過程は製造業者が行う。修正は下記理由により行はれる。

- 安全性、効果、性能が向上する。
- 不十分な設計が改善される。
- 研究者あるいは患者のニーズ、好みに対応する。
- 既存のシステム、装置、基準、環境等と両立し得る。
- 製造法が改善され、コスト低減、歩留まり向上となる。
- 旧型部品の交換
- 他の規制機関(例えば、TUVプロダクトサービス)の要求に見合う。
- 企業の目標や他のビジネスの方針に合致する。

既存の設計と同等、またはそれ以上のものを確立すべく設計変更を決定するのは、提供者の責任である。決定過程において、すべての要求を満たす変更を適切なテストを通じて示し、十分な信頼性を持つ計画を開発しなければならない。計画には下記項目を盛り込むこと。

##### 4.1.1 目的

改造を行うについての明確、簡潔に理由を述べること。

##### 4.1.2 設計変更の説明

設計変更と、それに伴う仕様変更について包括的な説明を行うこと。

#### 4.1.3 範囲

新設計を認定するための調査、追加テストの説明、収集すべきデータの範囲を明確に定めること。修正が故障に対応して行われるのであれば、計画中の変更の必要性を述べる中で、故障のタイプ、様態を明確にすること（1.3 項参照）。修正とテスト計画は確実な科学的根拠、来歴データ、工学的分析に基づくこと。可能なら、FMECA、危険度分析、ソフトウェアの評価確認も行うこと。修正確認に要するテストの程度は、変更の程度の大小により大きく変化する。材料の再認定に要するテストも必要となり、そのために生物学的テストが必要となるか、あるいは実験室的テストのみで済むこともあり得る。設計変更による安全性と効果を証明するのは、装置提供者側の責務であるが、重要なテストが予想される場合は、事前に FDA による考査を受けたほうが良い。

#### 4.1.4 一般的必要事項

本項では、認定を行うに当たっての下記の支援の手順を定める。

- 安全性に対する予防措置
- 人員配置
- 環境への配慮
- 必要資格の設定
- 定義付け

#### 4.1.5 材料および機器

必要な材料、機器を指定すること。

#### 4.1.6 参照書類

すべての連絡メモ、図面、および認定を行うのに必要なすべての書類を確認のこと。

#### 4.1.7 サンプルサイズ

サンプルサイズは統計的、出力計算法を用いて設定し、テスト計画の結果が設計変更の効果に有意義な評価を生むものであること。

#### 4.1.8 認定過程で行われる指定段階を確認のこと。テストシーケンスは理論的最悪負荷条件とともに、変化を起こす条件についても記述のこと。必要ならば、修正が変更した設計仕様を満たすことを示す手段として、テストに現設計と修正した設計の比較を含めること。また、テストにより、修正は適正なものであることを示し、変更の理由を述べるだけでなく、修正が十分適切なものであり、他の部分の設計の機能や性能に悪影響を及ぼさないものであることを示す必要がある。成功と認める基準はテスト開始前に確立し、正当であることを示しておかねばならない。

#### 4.1.9 結果

包括的最終報告書を作成のこと。追跡可能な材料、製造工程、検査をすべて記録しておくこと。外部ベンダーの行うテスト手順、結果、評価報告書も含むこと。手順からの逸脱がある場合は、みな正当性を検討のこと。

#### 4.1.10 付表

付表は完全なデータシート、装置履歴、参照図書等を含む。

### 5. IDE および PMA 装置用血液ポンプシステムのための FMECA の開発

#### 5.1 FMECA の目標

故障様態効果と致命度分析 (FMECA) は、システムの故障モードを最小限にとどめ、あるいはなくすため、プロジェクト設計の早期の段階で行う整った手順からなる。目標は起こりうる故障モードを確認し、故障発生の確率を算定し、故障の重大性を分類し、システム性能に重大な影響を及ぼす重要部品の故障を確認することである。これらの分析をシステム設計と部品のテスト段階で行って修正作業を行い、最終システムの成功率を最大に持って行くことができる。

信頼性分析に含まれるか否かに関係なく、故障モードはすべて 1.2.2 項で定義した重大性カテゴリーに分類し、1.3 項の故障報告規定に従って処理すること。

プロジェクト開発段階で、FMECA を設定することが重要である。これは、装置の機能を考慮するだけでなく、最終的には目的とする装置の有用性、安全性に影響する信頼性

の問題をも扱う考え方に、設計および分析上の考え方を投ずるものである。

## 6. 埋め込み外科医と待機患者のためのシステム信頼度の情報

### 6.1 IDE インフォームドコンセント様式

インフォームドコンセントの目的は、患者に臨床試験に参加することに関連する危険と利点を知らせることにある。装置の信頼性は、患者が考慮すべき危険因子と見ることができる。コンセント様式に含むべきと思われる信頼性情報は、下記のものである。

- 6.1.1 装置が完全に埋め込みできないものであれば、信頼性情報は変化するので、装置システムは埋め込み部品も外部部品も含めて、患者に理解しやすいように記すこと。考慮すべき情報は次のようなものを含むこと。
  - a) どういうバックアップシステムが設置されるかを知らせる(例えば、装置が外部部品を含むなら、そういう部品が保守、修理のために交換することが普通である、というようなこと)。
  - b) 提供される信頼性情報は一般に装置の埋め込み可能な部分に関するものであることを、患者に伝える。
- 6.1.2 生体外テスト結果の情報(例えば、X年間循環器系シミュレーションに使用された臨床用装置の数)
- 6.1.3 生体内テスト結果の情報(例えば、Xヶ月間臨床用の装置を埋め込まれた動物の数)
- 6.1.4 出来ればこれまでの医療機関における臨床結果の情報(例えば、埋め込み台数、平均および最長持続期間、装置の故障回数、患者に対する影響)
- 6.1.5 現在 FDA で使用を認められている期間(何ヶ月)。機械類はいずれは損耗し、交換の必要が生じることを知っておくこと。さもないと故障を生じることになる。
- 6.1.6 装置の修理および/または交換が、破壊的な故障の場合以外にどんな条件で起こり得るか(例えば、工学的寿命)、またその予想頻度の説明。患者には、外部部品は保守、修理が必要なだけであるが、体内部品が故障すると外科的処置が必要になることを知らせておかねばならない。さらに、処置を要さない部品の不具合もありうることも知らせておくこと。
- 6.1.7 身体活動上の注意事項、制限事項の説明
- 6.1.8 装置は心臓移植への橋渡しを目的としているのではなく、患者が埋め込み装置により、その寿命を全うすることを目的としている、また装置をつけている間に起きる病気や死亡は、装置の故障によるものではないことの説明。
- 6.1.9 装置の長期間信頼性評価のためのデータ収集に、患者も協力を求められている。データ収集のために患者が病院に戻らなければならない場合は、その旨患者に伝え、データ収集の方法を説明すること。
- 6.1.10 コンセントの代替処置項目は、心室補助装置を使用した場合、心臓機能の改善と回復を示すデータの数は限られていることを明らかにすること。また、装置の取り外しは患者の意志によることを明示すること。

### 6.2 PMA 信頼性報告

PMA は、信頼性を支える生体外、生体内、臨床データを基にして、システムの信頼性を標題として文書化して提出し、下記情報を提供のこと。

- 生体外、生体内、臨床データをカテゴリー別に報告する。
- 参加患者数
- 患者年数
- 1.3.1 項で概要を示した FRACAS 書類
- 故障はデータ源に(すなわち、生体外、生体内、臨床テスト)従って分類のこと。
- 3.1.7 に示す装置復旧

### 6.3 承認装置の標識

市販前承認申請(PMA)過程(使用手引きと装置操作の詳細マニュアルを含む)を経て認可される装置に標識を付す目的は、臨床試験を通じて得た情報のすべての結果を反映させることである。そういう情報は、装置の生体外、動物生体内、臨床信頼性についてのデータを含む。装置信頼性の議論の中には以下の情報を含むこと。

- 6.3.1 臨床、生体外、生体内テスト結果により示されたすべての信頼性に基づく相対的リスクの記述(すなわち、特定の使用期間中の、破壊的および致命的故障のない装置の X 確率(故障の定義の 1.2.2 項参照))。
- 6.3.2 下記を含む臨床結果に関する情報
- a) 臨床埋め込みユニットの数
  - b) 埋め込み期間(すなわち、全ユニット、平均埋め込み期間、最長埋め込み期間)
  - c) 装置故障の回数とカテゴリー、および装置性能に対するその影響
  - d) 装置修理頻度および/または交換頻度
  - e) 最長埋め込み患者における障害となる装置故障の兆候
- 6.3.3 生体外信頼性結果に関する情報は下記のものを含むこと。
- a) システムの数
  - b) テスト時間(年)
  - c) 累計テスト時間(年)
  - d) 信頼性の統計
  - e) 破壊的および致命的故障の回数
  - f) ユニットが装置認証時にテストを継続している場合は、その情報もそのように記述のこと。
- 6.3.4 下記の事項を含む動物による結果に関する情報
- a) 動物への埋め込みユニットの数
  - b) 埋め込み期間(すなわち、すべてのユニットについて、平均埋め込み期間および最長埋め込み期間)
  - c) 装置故障回数、装置性能への影響
  - d) 装置修理頻度および/または交換頻度
- 6.3.5 装置の修理および/または交換が可能か否か、装置故障以外でどのような条件下で考えられるか、(例えば、臨床上または工学的寿命の終末) および予想される頻度についての記述。患者には、外部部品は単なる保守、修理が必要であるが、内部部品が故障した場合は外科的処置が必要になることを伝えねばならない。さらに、処置を要さない部品の不具合もありうることを知らせておくこと。
- 6.3.6 心臓移植は選択肢にはなく、従って患者は装置によって寿命を全うすることになり、死亡や何かの病気が装置の故障による場合も、よらない場合もあることを記述すること。

#### 参考文献

1. ネルソン・W、ワイブル。故障ゼロまたは僅少の信頼性分析 J・クオールテック、 1 985; 17 : p.140~146
2. NHLBI 埋め込み可能人工心臓の生体外信頼性テスト ; テスト計画指針、1995。
3. FJ・ショーン 心臓血管系および補綴装置の病理学的分析。「介入的、外科的心臓血管病理学」中のショーン FJ 版。WB・ソンドース、フィラデルフィア、1989、p.369~396

ASAIO-STS 長期機械的循環補助システムの信頼性に関する提言作業グループメンバー

- ・議長  
ジョージ・M・パンタロス博士 (PhD)  
ユタ大学外科および生体工学部  
生体医用工学研究所
- ・メンバー  
アラン・S・バーソン博士 (PhD)  
米国国立衛生研究所  
国立心肺血液研究所  
生体工学研究グループ  
ハーベイ・S・ボロベッツ博士 (PhD)  
ピッツバーグ大学  
外科および生体工学部、人工心肺計画  
ケン・C・バトラー、理学修士  
ニンバス社  
グレン・バード、医学博士  
米国食品医薬品局  
心臓血管・呼吸器官・神経系装置部門  
装置評価室  
O・ハワード・フレイジャー、医学博士  
テキサス心臓研究所  
心臓血管外科部門心臓移植部  
バートレイ・P・グリフィス、医学博士  
ピッツバーグ大学  
心臓胸部外科部門外科部  
デービッド・W・ヘプナー  
ユタ大学、  
機械工学科  
ジャル・S・ジャサワラ、理学修士、経営学修士  
バクスター健康医療社  
ノバコア事業部  
ロバート・L・コーモス、医学博士  
ピッツバーグ大学  
心臓胸部外科部門外科部  
ロバート・T・V・クン博士 (PhD)  
アビオメド社  
ジェフリー・P・ルイス  
国際アロー社
- D・グレン・ペニンントン、医学博士  
ウエークフォレスト大学  
ボウマン・グレイ医科大学  
外科部  
ビクター・L・ポイリエ、経営学修士  
サーモカーディオシステム社  
(サーメディクス社子会社)  
ピーア・M・ポートナー、経営学修士  
バクスター健康医療社  
ノバコア事業部  
ガーソン・ローゼンバーグ博士 (PhD)  
ペンシルバニア州立大学  
ミルトン・S・ハーシー医学センター  
人工臓器部門外科部  
ローナ・シャンカー、理学士  
米国食品医薬品局  
心臓血管・呼吸器官・神経系装置部門  
装置評価室  
ジョン・T・ワトソン、  
米国国立衛生研究所  
国立心肺血液研究所  
生体工学研究グループ
- ・協力者  
フランク・D・アルティエリ博士 (PhD)  
米国国立衛生研究所  
国立心肺血液研究所  
生体工学研究グループ  
アーサー・A・シアコスキー、経営学修士  
米国食品医薬品局  
心臓血管・呼吸器官・神経系装置部門  
装置評価室  
ロザリー・A・ダン博士 (PhD)  
米国国立衛生研究所  
国立心肺血液研究所  
生体工学研究グループ  
ベット・L・レンペリエ、公衆衛生学修士  
米国食品医薬品局  
心臓血管・呼吸器官・神経系装置部門  
装置評価室

この報告書は、平成18年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成18年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器開発ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)  
体内埋め込み型能動型機器分野 (高機能人工心臓システム)  
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省 商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL : 03-3501-1563.

FAX : 03-3501-6613

URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL : 029-861-7014

FAX : 029-861-7848

E-Mail : [human-ws@m.aist.go.jp](mailto:human-ws@m.aist.go.jp)